

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
УФИМСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАН
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Издательство «Гилем»
УФА — 2003

УДК 54+61

ББК 24+5

П 78

*Издание осуществлено при финансовой поддержке
Фонда фундаментальных исследований АН РБ*

Проблемы создания новых лекарственных средств. Уфа: Гилем, 2003.
115 с.

ISBN 5-7501-0376-5

В книге рассматриваются результаты исследований последних лет в области медицинской химии, представленных на IV Всероссийском научном семинаре и Молодежной научной школе ХИМИЯ И МЕДИЦИНА. Обобщены результаты клинических и доклинических исследований некоторых лекарственных препаратов. Представлены данные по синтезу биологически активных соединений.

Для научных работников, преподавателей, аспирантов и студентов, специализирующихся в области медицинской химии.

Редакционная коллегия

акад. АН РБ И.Б. Абдрахманов (ответственный редактор),
д.м.н. Ф.С. Зарудий (ответственный секретарь),
поч. акад. АН РБ Д.Н. Лазарева, акад. РАН М.С. Юнусов

ISBN 5-7501-0376-5

© Институт органической химии
УНЦ РАН, 2003

© Издательство «Гилем», 2003

СОДЕРЖАНИЕ

Джахангиров Ф.Н., Садритдинов Ф.С. Фармакологические свойства и токсичность нового противояритмического средства аллапинин	9
Юнусов М.С. Перспективы создания аналогов антиаритмического препарата аллапинин	10
Вахитова Ю.В., Середенни С.Б., Вахитов В.А. Молекулярные механизмы психостимулирующего и иммуномодулирующего действия производных адамантана	11
Алехин Е.К., Лазарева Д.Н., Плечева Д.В. Фармакологические свойства иммуномодулятора оксиметилурицила	12
Мышкин В.А. Гепатопротекторная активность оксиметилурицила и его ближайших аналогов	13
Бакиров А.Б. Иммунореабилитация больных хроническим лимфоплейкозом	14
Сакаева Д.Д. Оксиметилурицил как стимулятор лейкопоэза при полихимиотерапии злокачественных опухолей	15
Зарудий Ф.С. Принципы лекарственной терапии артериальной гипертонии	16
Оводов Ю.С., Оводова Р.Г., Попов С.В. Физиологически активные растительные полисахариды	17
Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. 1,2,4-Триазины, обладающие противовирусным действием	18
Колесов С.В., Монаков Ю.Б. Возможные подходы к созданию медицинских пленочных материалов	19
Толстиков А.Г., Толстикова О.В. Гликали из восстанавливающихся ди- и трисахаридов в энантиоспецифическом синтезе О-гликозидов, моделирующих строение природных гликофинголипидов	20
Брегадзе В.И. Перспективы использования производных карборанов в медицине	21
Бореко Е.И. Основные результаты исследования противовирусных свойств массива синтетических соединений и медикаментов различного назначения ..	22
Байкалова Л.В., Трофимов Б.А. Металлокомплексные медицинские препараты на основе азолов: ацизол, кобазол и их аналоги	23
Никандров В.Н., Пыжова Н.С. Функциональные свойства молекул регуляторных белков и механизм их биологического действия	24
Кучин А.В. Природные и полусинтетические биоактивные вещества для лечения онкологических и вирусных заболеваний	25

Джахангиров Ф.Н., Режепов Ж., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С. Токсикологическое исследование нового антиаритмического препарата алаглизин	27
Каверина Н.В., Джахангиров Ф.Н., Турилова А.И., Режепов Ж., Коннова Л.Э. Поиск новых антиаритмических средств среди модифицированных аналогов аллапинина	28
Кузнецова Н.Г., Амори Л., Пелличиари Р. Синтез биологически активных аминокислот из азиридин-2-фосфонатов	29
Зелечонок Ю.Б. Успехи жидкостной хроматографии биологически активных и фармацевтических веществ	30
Флехтер О.Б., Балтина Л.А., Зарудий Ф.С., Бореко Е.И., Толстиков Г.А., Галин Ф.З. Химия и биологическая активность тритерпеноидов лупановой группы и их производных	32
Никитин С.В., Молодавкин Г.М., Козловская М.М., Воронина Т.А. Четвертичные пиридопиримидиновые соли – новый класс антидепрессантов	33
Аймаков О.А., Матрющенко Т.А. Пути синтеза физиологически активных веществ на основе несимметричных гидрофосфорильных и гидротрифосфорильных соединений	34
Зубова Н.М. Муканова Г.Т., Аймаков О.А. Полифункциональные виниловые эфиры и их биоактивность	35
Никитина И.Л., Клен Е.Э., Алехин Е.К., Халиуллин Ф.А. Поиск веществ с МОС-модулирующей активностью на основе реакций тиранов с азотистыми гетероциклами	36
Мударисова Р.Х., Широкова Е.Н., Заикина А.В., Толстикова Т.Г., Борисов И.М., Монаков Ю.Б. Физиологическая активность арабиногалактана сибирской лиственницы и его окисленных фракций	37
Страшнова С.Б., Зайцев Б.Е., Ковальчукова О.В., Авраменко О.В., Страшнов П.В., Куторга В.В., Воронин Д.П. Синтез и изучение противоопухолевой активности в ряду 9-гидразинзамещенных бром- и нитрофлуоренов	38
Колядина Н.М., Солдатенков А.Т., Мамырбекова Ж.А., Мобиев И.Г., Левов А.Н., Солдатов С.А., Наумов Ю.И., Андреева Е.И. Синтез и биологическая активность N- и O- ацильных производных γ -пиперидинов и γ -гидрокситетрагидропиридинов	39
Медведева С.А., Александрова Г.П., Танцырев А.П. Гель-хроматография для определения молекулярной массы арабиногалактана	40
Байкалова Л.В., Трофимов Б.А. Направленный поиск фармакологически активных соединений в ряду металлокомплексов п-винилимидазолов и разработка на их основе эффективных лекарственных средств	41
Шкляев Ю.В., Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Толстиков А.Г. Пути стабилизации нитрильного иона и биологическая активность продуктов	42
Бондаренко А.В. Алкилирование 4-морфолино-1,2,5-тиадиазол-3-ола	44
Султанова Р.М., Злотский С.С., Ханова М.А., Докичев В.А. Синтез биологически активных 1,4-диоксидоалканов из циклических ацеталей и диазкарбонильных соединений	45

Демин А.М., Матвеева Т.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Сафин В.А., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б. Новые амиды (S)-напроксена. Синтез и биологическая активность	46
Кейко Н.А., Степанова Л.Г., Долженицина Н.А., Беймуратова Э.Т. О клиническом применении дибутурина для лечения больных с различными формами дерматозов и с заразной кожной патологией	47
Ратушняк А.С., Запара Т.А., Ткачев А.В., Шкель Н.М. Первичный отбор и анализ клеточно-молекулярных механизмов нейро- и кардиопротекторного действия биологически активных веществ лекарственных растений Сибири	48
Хайруллина В.Р., Гарифуллина Г.Г., Герчиков А.Я., Денисова С.Б., Тавлыкаева З.С. Природные гликозиды и их антиокислительные свойства	49
Агеева А.Ф., Янышева А.В., Зимин Ю.С., Борисов И.М., Монаков Ю.Б. Окислительная деструкция поливинилового спирта в водной среде	50
Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Михайлова Л.Р., Насыров Х.М., Покровский А.Г., Плясунова О.А., Толстиков Г.А., Непогодьев С., Филд Р. Поиск новых биологически активных веществ для медицины среди производных и модифицированных аналогов глицирризиновой кислоты	51
Антоник Л.М., Баркова Н.П., Хабибулина А.Г. Антисептическая и антидотная активность гидроксиэтилиденбифосфоната полигексаметиленгуанидина	52
Хабибулина А.Г., Антоник Л.М., Лопырев В.А., Фадеева Т.В. Гемостатические, антисептические, анестезирующие поликомплексы акриловой кислоты	54
Тускаев В.А., Оганесян Э.Т. Антиаллергическая активность производных 4-[1-(6-метокси-4-оксо-4h-3-хроменил)метилен]-2-метил-4,5-дигидро-1,3-оксазол-5-она	55
Тускаев В.А., Цгоева Ф.Ф. Синтез производных 3-(2-гидрокси-3,5-дитретбутилбензоил)-хромона	56
Майстренко В.Н., Гусаков В.Н., Гадомский Т.Я. Вольтамперометрия молекулярных комплексов линкомицина с ароматическими нитропроизводными	57
Гусаков В.Н., Гадомский Т.Я., Алехина И.Е. Спектроскопия бетулиновой и 3-кетобетулиновой кислот	58
Майстренко В.Н., Гусаков В.Н., Гадомский Т.Я. Термодинамика молекулярных комплексов глицирризиновой кислоты с ароматическими нитропроизводными	60
Сапельникова С.В., Кручкова Е.С., Кудашева Ф.Х., Бердникова И.В., Боголюк Г.Б., Пухова В.М., Нафикова С.Х. Фотометрическое определение кальция в сыворотке крови реагентами арсеназо-I и арсеназо-II	61
Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Иванова Н.В., Медведева Е.Н., Иванова С.З., Малков Ю.А., Федорова Т.Е. Медицинские препараты и биологически активные добавки к пище из биомассы ливневницы	62

Брызгалов А.О., Бубнова Е.Б., Ганенко Ю.А., Толстикова Т.Г. Антиаритмическая активность алаглизина	63
Августинович Д.Ф., Коваленко И.Л., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г. Влияние флуоглизина на биохимические показатели крови мышцей с депрессивно-подобным статусом	64
Авдеев В.С., Талипова Г.Р., Александров Н.Н., Талипов Р.Ф. Местно-анестезирующая и бактерицидная активность тетрагидрофуранола-3	65
Макаев Ф.З., Бец Л., Влад Л., Погребной С.И., Галин Ф.З., Касрадзе В.Г. (+)-4 α -Ацетил-2-карбен в синтезе хиральных производных моноэтанолamina	67
Макаев Ф.З., Стынгач Е.П., Погребной С.И. Замещенные n-винил-1,2,4-триазолы. Сообщение 2*	68
Макаев Ф.З., Стынгач Е.П., Влад Л.А., Погребной С.И., Поройков В.В., Лагунин А., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Гарибова Т.Л. Рациональный дизайн, синтез и биологическая оценка производных 1H-индол-2,3-дионов ...	69
Макаев Ф.З., Радул О.М., Влад Л.А., Погребной С.И., Гудима А.П. (-)- α -Пинен в синтезе новых α,β -ненасыщенных карбонильных соединений	70
Макаев Ф.З., Русу Г.Г., Погребной С.И. Новый синтез 6-бром-2-пиридо-на	70
Макаев Ф.З., Кобан А., Стынгач Е.П., Погребной С.И., Штербец И.Н. Синтез новых пирозолов	71
Макаев Ф.З., Бец Л., Влад Л., Погребной С.И., Галин Ф.З., Касрадзе В.Г. Синтез сложных эфиров 4-(1-оксioэтил)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]гепт-3-ена. Сообщение 1	72
Макаев Ф.З., Гудима А.П., Влад Л.А., Погребной С.И. Озонирование(-)- α -пинена в смеси CH ₂ Cl ₂ /Py	73
Макаев Ф.З., Погребной С.И., Русу Г. 5-Фенил-2-меркаптометил-(2-фенил-1,3-диоксолан)-1,3,4-оксадиазол: синтез и антитуберкулезная активность	74
Макаев Ф.З., Погребной С.И., Русу Г., Гудима А. Синтез и биологическая активность производных -5-(2-оксофенил)-2-меркапто- 1,3,4-оксадиазолов	75
Макаев Ф.З., Погребной С.И., Русу Г., Штербец И., Гудима А. Синтез новых 5-(3-N',N' диметилтио-уреидофенил)-2-арилоксометилсульфанил-1,3,4-оксадиазолов	76
Токунова Э.Ф., Кантор Е.А., Тюрина Л.А., Мальханов В.Б. Направленный синтез соединений с противогерпетической активностью	77
Курамшина А.Е., Файзуллин А.А., Бочкор С.А., Кузнецов В.В. Влияние молекулы гексапептида на характер поверхности потенциальной энергии шестичленных 1,3-гетероциклов	78
Лазарева Е.А., Шикова Ю.В., Лиходед В.А. Методика количественного определения метронидазола в медицинских карандашах	79
Кучинская Е.А., Певзнер А.В., Вершута Е.В., Хеймец Г.И., Рогоза А.Н., Голицын С.П. Эффективность и переносимость мидодрина (гутрон, «nyscomed») в лечении больных вазовагальными обмороками	80

Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Вершута Е.В., Хеймец Г.И., Рогоза А.Н., Голицын С.П. Велозргометрическая проба в обследовании больных синкопальными состояниями. Новые возможности «старого» метода диагностики	81
Кадуцкий А.П., Козлов Н.Г. Синтез амидов ряда бензо[а]акридина как потенциальных цитостатических препаратов	82
Филимонов Д.А., Бородина Ю.В., Лагунин А.А., Акимов Д.В., Садым А.В., Поройков В.В. Компьютерное прогнозирование биологической активности химических соединений	83
Зефирова О.Н., Нуриева Е.В., Зык Н.В. Синтетические подходы к созданию физиологически активных полициклических соединений. Синтез замещенных адамантанов с n-бензоилфенилизосериновым фрагментом	84
Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Шкляев Ю.В., Колла В.Э., Толстиков А.Г. Психотропная активность вновь синтезированных производных фенантридина	85
Ютилов Ю.М., Смоляр Н.Н., Самойлович И.М. Синтез и кардиостимулирующая активность дигидропиридазильных производных конденсированных имидазолов	86
Рошевская И.М., Рошевский М.П. Синхронная многоканальная кардиоэлектротопография для скрининга физиологически активных препаратов	87
Кравченко М.А., Карпенко Н.С., Кузнецова О.А., Филякова В.И., Пашкевич К.И. Исследование туберкулостатической активности новых фторалкилсодержащих производных β-дикетонатов лития	88
Макаров В.А., Петрухина Г.Н., Дрозд Н.Н., Неведрова О.Е., Васильева Т.М., Мифтахова Н.Т., Воюшина Т.Л., Варламов В.П., Банникова Г.Е., Вихорева Г.А., Гальбрайх Л.С., Баркаган З.С., Момот А.П., Мамаев А.Н., Гандель В.Г. Новые химические соединения в диагностике и лечении патологии гемостаза	89
Белозерская Г.Г., Воронков М.Г., Макаров В.А., Малыхина Л.С., Абзаева К.А., Васильева Т.С., Субботко О.А., Абоянц Р.К., Истранов Л.П., Хитрый А.В., Жидков Е.А., Станулис А.И. Пути создания новых гемостатических средств	90
Одинокое В.Н., Галютдинов И.В., Васькина Н.А. Оксимы 20-гидроксиэкдизона и его ацетонидов и их 14,15-ангидропроизводные – потенциальные противоопухолевые средства	91
Спивак А.Ю., Назарова О.В., Маллябаева М.И., Емельянова Г.А., Крысин А.П., Одинокое В.Н. Синтез витамина K ₁ в циклической хромановой форме – высокоактивного антиоксиданта	92
Понеделькина И.Ю., Вахрушева Е.С., Бармин Д.В., Одинокое В.Н. Модификация гликозаминогликанов ароматическими аминокислотами при участии 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]-карбодимида	93
Башкатов С.А., Хуснутдинова С.Б., Ерофеева О.Е. Влияние больших доз аскорбиновой кислоты на содержание гликозаминогликанов и глюкуроновых конъюгатов в печени	94

Муллагалиев И.Р., Монаков Ю.Б. Потенциальные возможности использования хитозана в некоторых областях ветеринарии и медицины	95
Хисамутдинова Р.Ю., Карачурина Л.Т., Габдрахманова С.Ф., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С., Ярмухамедов Н.Н. Антиаритмическая активность гидрохлоридов N-(2-гидроксиэтил)цитизина и 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена	96
Давлетшина Р.Я., Аюпова Г.В. Антимикробная активность метацида в ветеринарных лекарственных препаратах	97
Аюпова Г.В., Давлетшина Р.Я. Сравнительная оценка гидрофильно-липофильного баланса некоторых поверхностно-активных веществ	98
Халилова А.З., Шакурова Э.Р., Ахметова В.Р., Халилов Л.М., Джемилев У.М. Татарник колючий <i>Onopordum acanthium L.</i> – источник получения тритерпеноидных спиртов и ацетатов	99
Колычев В.М., Батталова Г.М., Нуриев И.Ф., Халилова А.З., Ахметова В.Р. Многоступенчатая противоточная экстракция биологически активных веществ из растительного сырья	100
Митрофанов Д.В., Петухова Н.И., Флехтер О.Б., Галин Ф.З., Зорин В.В. Биокаталитический метод получения бетулиновой кислоты	101
Мубараков А.И., Коновалов А.А., Петухова Н.И., Зорин В.В. Клеточные биокатализаторы для получения оптически активных синтонов β -адренергических блокаторов	102
Давлетбаев И.М., Петухова Н.И., Зорин В.В. Микробиологический синтез полиненасыщенных жирных кислот	103
Зорин А.В., Зорина Л.Н. Синтез алкил- β -хлоралкиловых и алкил- β, β' -дигалогеналкиловых эфиров	104
Яхина Г.Р., Вафина Г.Ф., Карачурина Л.Т., Макара Н.С., Басченко Н.Ж., Галин Ф.З., Юнусов М.С. Антиаритмическая активность производных 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она	105
Сидорова Л.В., Басченко И.А. Влияние простагландинов на рост и созревание фолликулов	106
Егуткин Н.Л., Файзрахманова И.М., Сыркин А.М. Метил-трет-бутиловый эфир – перспективный экстрагент биологически активных соединений и их синтонов	107
Толстиков А.Г., Толмачева И.А., Глушков В.А. Синтез серосодержащих тритерпеноидов	108
Наркевич В.Э., Наркевич В.В., Сперанский В.В. Экспериментальное изучение биофармацевтических свойств нового антацидного препарата Полигель	110
Ибрагимова А.Р., Петухова Н.И., Зорин В.В. Энантиоселективный синтез (R-)-этил-3-оксибутирата – ценного синтона лекарственных средств	111

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА АЛЛАПИНИН

Ф.Н. Джахангиров, Ф.С. Садритдинов

*Институт химии растительных веществ АН РУз
им. С.Ю.Юнусова*

Аллапинин – новый антиаритмический препарат, представляющий собой гидробромид лаппаконитина, выделяемого из травы борца белоус-того (*Aconitum Leucostonum*) и борца северного (*Aconitum Septentrionale*).

Создание аллапинина явилось результатом многолетних фундаментальных исследований, направленных на изучение фармакологических свойств различных структурных типов дитерпеноидных алкалоидов, выделенных из растений *Aconitum* и *Delphinium* и установление зависимости структура – биологическая активность.

В эксперименте на различных животных установлено, что аллапинин оказывает мощное противоаритмическое и противофибрилляторное действие, проявляя эффективность при наджелудковых и желудочковых формах аритмий различного генеза и механизмов возникновения. Сравнительными исследованиями показано, что аллапинин по противоаритмической активности, интенсивности оказываемого эффекта, продолжительности и широте терапевтического действия превосходит применяемые в настоящее время многие противоаритмические средства I класса. Препарат оказывает антиаритмическое действие, угнетая быстрый ток ионов натрия внутрь клетки. Он принадлежит к I «Д» классу антиаритмических средств.

Препарат в дозах, оказывающих выраженное противоаритмическое действие, не снижает системного артериального давления, мало влияет

на функцию сино-атриального узла, не обладает адренолитическими и М-холинолитическими свойствами.

В организме аллапинин подвергается активному метаболизму. Идентифицировано 9 метаболитов. Главным метаболитом является N-дезацетиллапаконитин. Изученные метаболиты обладают выраженной антиаритмической активностью.

Токсикологическими исследованиями показано, что аллапинин при длительном введении хорошо переносится подопытными животными и не обладает раздражающим, аллергизирующим, иммунотоксическим, эмбриотоксическим, тератогенным, гонадотоксическим, мутагенным и канцерогенным действиями.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ АНАЛОГОВ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА АЛЛАПИНИН

М.С. Юнусов

*Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа
e-mail: msyunusov@anrb.ru*

Лекарственный препарат аллапинин – эффективное антиаритмическое средство, вошедшее в список «Важнейших жизненно необходимых лекарственных средств» в 1992, 2002, 2003 гг. Источником его получения служат некоторые виды растений рода Аконит, произрастающие в России, Казахстане, Киргизии. Одной из проблем для лекарственных препаратов растительного происхождения является их доступность и достаточно высокие цены. Пути решения этих проблем: либо введение в культуру растения, либо биотехнологические методы его получения, либо значительное увеличение активности препарата путем получения новых лекформ или синтеза упрощенных моделей путем выявления зависимости структура – активность. Все попытки сделать растительное сырье легкодоступным пока не увенчались успехом. Получение новых лекформ путем создания комплексов дитерпенового алкалоида лапаконитина – действующего вещества препарата аллапинин с глицирризиновой кислотой привело к ряду комплексов, обладающих в 5-6 раз более высокой активностью и примерно в 10 раз менее токсичных. На основании выявленного ряда зависимостей структура – активность осуществлен целенаправленный синтез фрагментов дитерпеновых алкалоидов аза- и диазабициклононанов, проявляющих высокую антиаритмическую активность.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕГО И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОАДАМАНТАНА

Ю.В.Вахитова^{1,2}, С.Б.Середенин¹, В.А.Вахитов²

*¹ ГУ Научно-исследовательский институт фармакологии
им. В.В.Закусова РАМН, г.Москва*

*² Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г.Уфа
e-mail: molgen@anrb.ru.*

Исследовано влияние бромпроизводного аминокатамантана – ладастена (однократное пероральное введение крысам в дозе 50 мкг/кг) на экспрессию генов тирозингидроксилазы (ТГ) и ДОФА-декарбоксилазы в клетках гипоталамуса и стриатума мозга крыс в зависимости от продолжительности действия препарата, а также оценено содержание дофамина (ДА) и L-ДОФА в указанных структурах. Анализ динамики уровня L-ДОФА и ДА, а также функционального состояния генов тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы позволяет предположить, что в первые часы действия препарата дофаминергические эффекты последнего связаны с увеличением высвобождения нейромедиатора. Наличие корреляции между накоплением L-ДОФА и ДА и предшествующим этому увеличением транскрипционной активности исследованных генов позволяет сделать вывод об индукции *de novo* синтеза тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы на фоне ладастена. Отмечены дифференциальные эффекты ладастена на динамику изменений экспрессионного статуса генов тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы и накопления L-ДОФА и ДА в гипоталамусе и стриатуме, что, вероятно, обусловлено существованием различных механизмов, ответственных за селективную модуляцию биосинтеза и активности ТГ и ДОФА-декарбоксилазы, экспрессирующихся в катехоламинергических нейронах различной локализации.

Изучено также влияние ладастена (0.1-10 мМ) на пролиферативную активность, апоптоз, экспрессию белков регуляторов апоптоза bcl-2 и p53 в 72-часовых культурах Т-лимфоцитов периферической крови человека, активированных анти-CD3/CD28. В диапазоне концентраций 0.1-10 мМ ладастен проявлял комитогенный эффект, не изменял активности каспазы 3 и содержания клеток, находящихся в поздней фазе апоптоза, экспрессии bcl-2, но вызывал тенденцию к увеличению экспрессии p53 в активированных клетках. Независимо от концентрации в культуре, ладастен

тен обеспечивал защиту активированных лимфоцитов от апоптоза, индуцированного ингибитором топоизомеразы I камптотечином и перекисью водорода при добавлении в культуру одновременно с индуктором. Предполагается, что комитогенный эффект и повышение резистентности активированных Т-лимфоцитов к нерецепторно-индуцированному апоптозу лежат в основе иммуномодулирующего действия препарата.

Работа выполнена по программе «Физико-химическая биология» Президиума РАН, финансовой поддержке гранта РФФИ № 02-04-97904 и гранта государственной поддержки ведущих научных школ РФ НШ-2217.2003.4.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИММУНОМОДУЛЯТОРА ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА

Е.К. Алехин, Д.Н. Лазарева, Д.В. Плечева

*Бакирский государственный медицинский университет,
г. Уфа*

Оксиметилурацил (иммург-2, 4-диоксо-5-гидрокси-6-метил-1, 2, 3, 3-тетрагидропиримидин (5-гидрокси-6-метилурацил). По классификации ГОСТ относится к малотоксичным соединениям.

Препарат является иммуномодулятором. Он стимулирует гуморальный иммунитет, усиливает первичный иммунный ответ как к тимусзависимым, так и к тимуснезависимым антигенам, повышает поствакцинальный иммунитет (титры антител, протективные и бактерицидные свойства сыворотки крови), вызывает коррекцию первичного иммунного ответа на фоне иммуносупрессии, созданной гидрокортизоном, азатиоприном, циклофосфаном, ионизирующим излучением, ослабляет интенсивность возрастной антигеннеспецифической супрессии гуморального иммунного ответа.

Оксиметилурацил повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов, количество и кооперацию Т-и В-лимфоцитов, эффективность антибиотикотерапии различных инфекций. Препарат обладает антиоксидантной, антигипоксической, антитоксической и спазмолитической активностью, противовоспалительным, мембраностабилизирующим и гепатопротекторным действием. Анаболический эффект оксиметилурацила не уступает рибоксину. В эксперименте он ускоряет заживление кожных ран различного генеза, обладает антиульцерогенным действием; улучшает цен-

тральную гемодинамику, обладая кардиотоническим действием. Оказывает некоторое актопротекторное и антидепрессивное действие.

Препарат усиливает действие антибиотиков при лечении больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, хроническим пиелонефритом, и как иммунокорректор эффективен на фоне терапии цитостатиками в онкологии.

Оксиметилурацил разрешен для применения в медицине. Препарат вошел в Государственный Реестр лекарственных средств, применяемых в России.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА И ЕГО БЛИЖАЙШИХ АНАЛОГОВ

В.А. Мышкин

Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека

Установлено, что оксиметилурацил (6-метил-5-гидроксиурацил), помимо иммуностропного действия, стимулирует регенерацию, процессы энергогенеза, подавляет воспалительные реакции, гиперферментемию. Фармакологическое действие препарата и его собственная антиоксидантная активность сочетаются с потенцированием эндогенных антиоксидантных систем организма. Именно этот аспект определил целесообразность разработки новых гепатопротекторов среди ближайших аналогов оксиметилурацила – 3,6-диметил-5-гидроксиурацила и 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацила.

Эксперименты проведены на крысах. Для моделирования поражения печени использовали коммерческую смесь «Совтол», содержащую полихлорированные бифенилы и трихлорбензол. Препараты применяли в дозах 50 мг/кг и 200 мг/кг. В качестве референтного препарата использовали α -токоферол (50 мг/кг и 200 мг/кг). О их влиянии на состояние пораженной паренхимы печени и механизме действия судили по гистологическим, гистоэнзиматическим, биохимическим и функциональным показателям.

Терапия пиримидинами и α -токоферолом оказывает выраженное корригирующее влияние на большинство исследованных показателей – активность трансаминаз (АЛТ, АСТ, ЛДГ), урокинаказы, кислой и щелочной фосфатазы, АТФ-азы, количество холестерина, билирубина, а также перекисное окисление липидов (ИДС, ДК, ТБК-РП) и активность фер-

ментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы. В модельных системах перекисного окисления липидов, инициированных аскорбатом и НАДФН, исследованные пиримидины проявляют выраженную антиоксидантную активность.

Наиболее активным ингибитором свободнорадикального окисления является 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил. Препараты ограничивают прирост массы печени, оказывают благоприятное влияние на клеточный состав и структуры органа. Проведенные исследования создают основу для дальнейшего клинического изучения оксиметилурацила и углубленного доклинического исследования его ближайших аналогов.

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

А.Б. Бакиров

Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека

Развитие хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и использование цитостатической терапии сопровождается формированием у больных тяжелой иммунной недостаточности комбинированного характера, проявляющейся клинически развитием инфекций. 180 пациентов получали в комбинации с антибактериальными препаратами Т-активин, оксиметацил, миелопид и продигозан на фоне химиотерапии циклофосфаном.

Результаты оценки терапевтической эффективности иммунокорригирующих препаратов Т-активина, оксиметацила, миелопида, продигозана и их комбинаций в комплексной терапии инфекционно-воспалительных осложнений у больных ХЛЛ на фоне терапии циклофосфаном показали, что наибольшая клиническая эффективность достигалась при использовании оксиметацила и комбинации оксиметацила с продигозаном (неполная ремиссия получена у 100% больных), несколько меньшая – в комбинации Т-активина с продигозаном (88%) и одного продигозана (84%), затем Т-активина (80%), хотя все препараты и их комбинации были достаточно эффективными, кроме миелопида (72%), эффект при применении которого незначительно отличался от эффекта традиционного лечения (68%). Комплексное лечение инфекционных осложнений у больных ХЛЛ, включающее сочетания антибиотиков широкого спектра действия с иммунокорригирующими препаратами приводило к купирова-

нию воспалительного процесса и явному облегчению их течения. На фоне применения Т-активина, оксиметацила и продигоизана снижалось иммунодепрессивное действие цитостатической терапии циклофосфаном без ослабления их специфического действия.

В конечном итоге комбинированная терапия привела к снижению частоты инфекционных осложнений, улучшению «качества» жизни, снижению смертности и увеличению средней продолжительности жизни больных ХЛЛ.

ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛ КАК СТИМУЛЯТОР ЛЕЙКОПОЭЗА ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Д.Д. Сакаева

*Башкирский республиканский онкологический диспансер,
Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа*

Изучалась лейкостимулирующая активность препарата оксиметилурацил (ОМУ) у пациентов, имеющих эпизоды лейкопении и гранулоцитопении после завершения полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. С целью стимуляции лейкопоэза препарат назначался больным с лейкопенией II-III степени после завершения ПХТ. В группу включено 7 пациентов со злокачественными лимфомами и 10 с солидными опухолями различных локализаций, средний возраст – $44,2 \pm 6,65$ лет. ОМУ назначался в двух дозах: по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней (при лейкопении II степени) и по 1000 мг 3 раза в день в течение 10 дней (при лейкопении III степени). В качестве препарата сравнения использовался метилурацил (МУ) в тех же дозах и той же длительности применения. Стимулирующее влияние препаратов оценивали по динамике числа лейкоцитов, абсолютного числа гранулоцитов и лимфоцитов в периферической крови.

Результаты. У пациентов с лейкопенией II степени уровень лейкоцитов по завершении приема ОМУ был $3,48 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$, а МУ – $3,5 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$. Если уровень лейкоцитов под влиянием препаратов возрастал с одинаковой интенсивностью, то на гранулоцитопоз ОМУ оказывал большее влияние ($p \leq 0,05$), на лимфопоз оба препарата в данных дозах влияния не оказывали. Длительность лейкопении в группе больных, получавших ОМУ, составила $8,0 \pm 0,9$ дня, а МУ – $9,43 \pm 0,4$ дня.

При лейкопении III степени в группе, где пациенты получали ОМУ, отмечалось восстановление содержания лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови до нормального уровня. У пациентов, леченных МУ, количество лейкоцитов возрастало, но не достигало нормального уровня, а уровень нейтрофилов нормализовался. Количество лимфоцитов под влиянием препаратов также возрастало, причем в группе ОМУ более значительно. Длительность лейкопении и в группе пациентов, леченных ОМУ, составила $7,55 \pm 0,76$ (дня), а МУ – $10,8 \pm 0,6$ (дня) ($p \leq 0,05$).

Выводы. Таким образом, наш опыт применения ОМУ в качестве стимулятора лейкопоэза у больных, имеющих лейкопению и гранулоцитопению после ПХТ, показал его достаточную эффективность.

ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ф.С. Зарудий

*Бакирский государственный медицинский университет,
Институт органической химии УНЦ РАН, г.Уфа
e-mail: newpharm@anrb.ru*

Артериальная гипертония (АГ) – величайшая неинфекционная пандемия современности, которая определяет как структуру сердечно-сосудистой заболеваемости населения, так и структуру смертности. По данным 100 современных крупнейших терапевтов и кардиологов России, основными дефектами старой доктрины АГ являются:

- 1) увлечение курсовым лечением АГ;
- 2) укоренившееся в представлении лечащих врачей понятие «рабочее давление»;
- 3) необоснованно широкое применение коротко действующих антигипертензивных средств для долговременной терапии;
- 4) отсутствие эффективных обучающих программ для лиц, страдающих АГ;
- 5) запоздалая регистрация АГ;
- 6) недооценка немедикаментозных способов воздействия на АГ.

В стране зарегистрировано сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза меньше, чем в развитых странах, а смертность населения от причин, связанных с АГ, в 2–3 раза больше. Для правильного контроля и

целенаправленного лечения АГ необходимо стремиться к установлению целевого артериального давления (менее 140/90 мм рт.ст.).

Основными антигипертензивными средствами являются: мочегонные средства (гипотиазид, индопамид, фуросемид, спиронолактон и др.); β -адреноблокаторы (метопролол, небиволол, бисопролол и др.); блокаторы медленных кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин и др.); ингибиторы ангиотензин конвертируемого фермента – ИАКФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и др.); блокаторы ангиотензивных рецепторов – АТ1 (эпросартан, лазарпан, валсартан и др.); блокаторы α -адренореактивных структур (доксазин, тамсулазин и др.); антигипертензивные средства центрального действия (физотенз, апроверель и др.).

При артериальной гипертонии I и II степени обозначенные группы препаратов могут применяться в виде монотерапии.

При артериальной гипертонии III степени и систолической гипертонии требуется назначение комбинированной антигипертензивной терапии. Каждому конкретному больному антигипертензивная медикаментозная терапия назначается в зависимости от сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, болезни почек, подагра, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и др.).

В настоящее время проводятся изыскания антигипертензивных средств на основе изученного влияния различных биологически активных веществ, влияющих на тонус сосудов (эндотелин, вазопептидаза и др.).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ

Ю.С. Оводов, Р.Г. Оводова, С.В. Попов

*Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар
e-mail: ovoys@physiol.komisc.ru*

Рассматриваются пектиновые вещества ряда растений, в их состав входят пектиновые полисахариды, производные α -1,4-D-галактуронана, и сопутствующие им арабинаны, галактаны и арабиногалактаны. Пектиновые полисахариды (пектины) включают следующие основные типы: галактуронаны, рамногалактуронаны, производные рамногалактуронана I (RG-I), рамногалактуронана II (RG-II), апиогалактуронана, ксилогалактуронана. В обзоре рассматриваются апиогалактуронановые пектины:

зостеран из морских трав и лемнан из ряски и производные RG-I: силенан из смолевки и танацетан из соцветий пижмы.

Показано, что в зостеране определяющим участком является апиогалактуронан, содержащий боковые углеводные цепи из единичных остатков D-апиофуранозы во 2-, 3-, и 2,3-положениях α -1,4-D-галактуронана. Остальная часть макромолекулы представлена сложным по структуре гетерогликаногалактуронаном.

В лемнана апиогалактуронан содержит в боковых цепях единичные остатки D-апиофуранозы, и более длинные участки из 1,5-связанных остатков D-апиофуранозы.

Зостеран и лемнана образуют очень вязкие водные растворы и дают устойчивые гели в присутствии кислоты и сахарозы. Оба полисахарида обладают мощным гастропротективным действием и выраженной иммуномодулирующей активностью. Кроме того, установлено, что зостеран проявляет антиоксическое действие, а также способность выводить из организма ионы тяжелых металлов и радионуклиды. Обсуждаются и другие аспекты биологической активности зостерана и лемнана, в частности, ускорение прорастания семян и роста проростков.

Силенан и танацетан являются производными RG-I, характеризуются высокой разветвленностью, блочным строением макромолекулы и различаются по структуре арабиногалактановых боковых цепей. Выяснены основные черты строения силенана и танацетана. Оба полисахарида дают вязкие водные растворы и обладают иммуномодулирующим действием. Танацетан, кроме того, проявляет антиатеросклеротическую активность.

Приводятся некоторые соображения о взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью пектиновых полисахаридов.

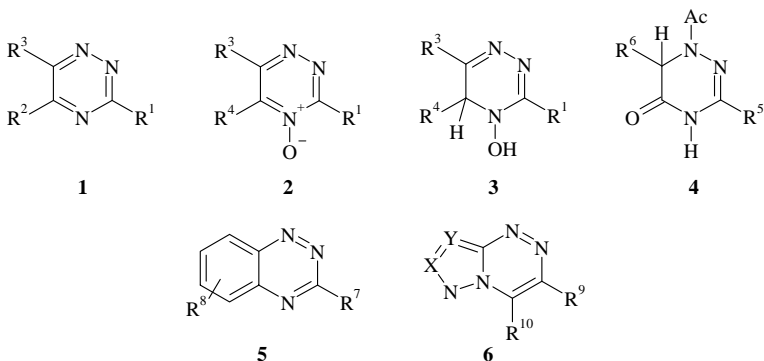
1,2,4-ТРИАЗИНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин

*Уральский государственный технический университет,
г. Екатеринбург, e-mail: rusinov@htf.ustu.ru*

Рассмотрены новые подходы к синтезу широкого ряда моноциклических, также бензо- и азоаннелированных 1,2,4-триазинов 1-5, включающие методы построения 1,2,4-триазинового цикла и различные ва-

рианты функционализации 1,2,4-триазинов. Особое внимание уделено реакциям, связанным с атакой реагента на незамещенный атом углерода.



R¹ = H, NR₂, Alk, Ar, Het; R² = H, OH, OAlk, SAr, NR₂, Alk, Ar, Het;
 R³ = Ar, Het; R⁴ = H, NR₂, Alk, Ar, Het; R⁵ = Ar, Het; R⁶ = OAlk, Alk, Ar, Het;
 R⁷ = H, Alk, Ar; R⁸ = H, OAlk; R⁹ = H, NR₂, NO₂, COOR, Alk, Ar, Het;
 R¹⁰ = H, NH₂, OH; X, Y = N, CR

Изучение противовирусного действия полученных производных 1,2,4-триазина показало, что они защищают от инфекций, вызываемых широким рядом (свыше 20 штаммов) ДНК и РНК содержащих вирусов, в том числе вирусов гриппа, респираторно-синцитиальной инфекции, клещевого энцефалита, кори, натуральной оспы и других.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ МЕДИЦИНСКИХ ПЛЕНОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ

С.В. Колесов, Ю.Б. Монаков

Институт органической химии УНЦ РАН, г.Уфа

Природные и синтетические полимеры с собственной биологической активностью представляют несомненный интерес для получения пленочных материалов и покрытий медицинского назначения. Они сочетают функции носителей лекарственных препаратов, пролонгирующих их действие, и одновременно сами оказывают лечебный эффект. Резервы повышения эффективности их применения имеются не только в создании новых химических структур звеньев и в приемах химической моди-

фикации макромолекул, но и на пути регулирования физической структуры материалов. Арсенал практических способов управления свойствами пленок и покрытий при этом расширяется за счет специальных приемов их получения и применения, а теоретическая база прогнозирования свойств – физико-химическими закономерностями формирования и динамики структуры полимерных фаз, известными для полимеров связями «структура-свойства».

На примерах использования некоторых полимеров (полиаминосulfон, хитозан, ПВС) при получении антибактериальных покрытий на хирургических шовных материалах, пленок для защиты и терапии раневых поверхностей при ожоговой и глазной травме обсуждаются возможные подходы к управлению свойствами материалов. Рассматриваются приемы создания композиций из смесей полимеров, многослойные пленки и покрытия из разных полимеров, обработка пленочного материала специальными реагентами с целью физической модификации поверхности, создание биodeградируемых пленок и разработка приемов управления кинетикой их ферментативной деструкции. В качестве параметра, во многом определяющего свойства пленок, рассматривается структура исходных полимерных растворов и режим формирования твердой полимерной фазы.

Эффективность применения некоторых полимерных материалов, получаемых на основе разрабатываемых подходов, подтверждается результатами клинических испытаний. Например, шовный материал с антибактериальным полимерным покрытием успешно использован при операциях на желудочно-кишечном тракте в хирургии гастро-дуоденальных язв, где показал ярко выраженный и длительный по времени противовоспалительный эффект.

ГЛИКАЛИ ИЗ ВОССТАНАВЛИВАЮЩИХСЯ ДИ- И ТРИСАХАРИДОВ В ЭНАНТИОСПЕЦИФИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ О-ГЛИКОЗИДОВ, МОДЕЛИРУЮЩИХ СТРОЕНИЕ ПРИРОДНЫХ ГЛИКОСФИНГОЛИПИДОВ

А.Г. Толстиков, О.В. Толстикова

*Институт технической химии
УрО РАН, г. Пермь*

Структурное разнообразие нативных гликосфинголипидов, играющих важную роль в качестве межклеточных медиаторов, открывает широкие

возможности при планировании синтеза аналогов с прогнозируемой биологической активностью. В последнее время в ряду синтетических модификантов сфинголипидов обнаружены соединения, проявляющие заметную вирицидную активность в отношении вирусов гепатита В и ретровируса СПИД, найдены эффективные противоопухолевые препараты.

Предположив, что природные лизоцереброзиды и их структурные аналоги могут оказаться удобными соединениями для направленной доставки и контролируемого внедрения биологически активных веществ в клетки тканей пораженных органов, мы сформулировали принципы построения молекул нетривиальных конъюгатов лизоцереброзидов, реализовав их на примере получения амидов некоторых циклических и линейных метаболитов арахидоновой и линоленовой кислот, глицирризиновой и липоевой кислот с О-гликозилированными аминокислотами. В основу стратегии синтеза последних был положен разработанный нами метод синтеза О-гликозидов с алифатическими, полифункциональными агликонами, базирующийся на реакции каталитической (Hg^{2+}) дециклизации полных ацетатов гликалей из восстанавливающихся ди- и трисахаридов - D-лактозы, D-гентиобиозы, D-целлобиозы, D-мальтотриозы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОРАНОВ В МЕДИЦИНЕ

В.И. Брегадзе

*Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва
e-mail: bre@ineos.ac.ru*

В настоящее время одним из главных стимулов развития химии полиэдрических гидридов бора является возможность их применения в медицине.

Важнейшим направлением их практического использования является борнейтронозахватная терапия рака (БНЗТ). Основы этого метода и применение производных клозо-додекаборат аниона $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$ для БНЗТ описаны в обзоре [1].

Использование производных карборанов $\text{C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$ в этой области базируется на их высокой реакционной способности [2]. Это позволяет применить к ним методы органической химии для получения большого числа их функциональных производных, которые, благодаря связыванию

с биомолекулами, могут вступать во взаимодействие с клетками злокачественных опухолей.

Перспективными для БНЗТ являются соединения, содержащие в молекуле одновременно карборановые и додекаборатные группы, а также дикарболлидные комплексы переходных металлов, в первую очередь бис(дикарболлид) кобальта $[3,3'-\text{Co}(1,2-\text{C}_2\text{B}_9\text{H}_{11})_2]^-$, которые содержат практически удвоенное количество атомов бора.

Ещё одним направлением применения карборанов, металлокарборанов и клозо-додекаборат аниона в медицине является их использование в качестве носителей радиоизотопной метки для радиоиммунодиагностики и радиоиммунотерапии.

В докладе будут также представлены данные по противоопухолевой активности *in vitro* оловосодержащих карборанов, которые в ряде случаев превосходят активность клинически используемых препаратов, и по некоторым другим направлениям медицинского применения карборансодержащих соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 02-03-32192) и ИНТАС (99-00806).

1. *Сиваев И.В., Брегадзе В.И., Кузнецов Н.Т.* Изв. АН. Сер. хим. 2002, 1256.
2. *Bregadze V.I.* Chem. Rev. 1992, 92, 209.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ МАССИВА СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И МЕДИКАМЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Е.И. Бореко

*Государственное учреждение НИИ эпидемиологии
и микробиологии Минздрава Беларуси, г. Минск*

В результате выполненных исследований установлены противовирусные свойства более 3 000 новых синтетических веществ и лекарственных препаратов. Сформированы группы синтетических соединений с впервые установленной противовирусной активностью в отношении ряда вирусозбудителей инфекционных заболеваний человека и животных (покс-, герпес-, орто- и парамиксо-, рабдо-, тога-, рео-, пикорнавирусы). Установлен ряд общих закономерностей и особенностей, связывающих противо-

вирусные свойства со строением веществ. В частности, в ряду алициклических производных противовирусная активность возрастает с усложнением строения карбоцикла, от моно- к би- и трициклическим соединениям. Для этих соединений в целом характерен феномен снижения противовирусного действия с увеличением концентрации выше максимально эффективной. Среди производных адамантана, известных в основном противогриппозными свойствами, новые соединения проявляют активность в отношении большинства других использованных тест-вирусов. В ряду нуклеозидов преимущественно производные гуанина в сравнении с производными других азотистых оснований ингибируют размножение вируса герпеса простого. Среди исследованных соединений, содержащих в своей структуре атомы металлоидов, только германийсодержащие вещества обладают противовирусными свойствами. Исследованные медикаментозные средства различного назначения чаще проявляют противовирусные свойства в сравнении с новыми синтетическими соединениями, и среди них можно подобрать препараты, применение которых приемлемо при вирусных инфекциях с учетом основного фармакологического действия. Характерной особенностью настоев многих лекарственных растений является сочетание вирулицидных и вирусингибирующих свойств. Полученные данные являются экспериментальной основой разработки новых противовирусных средств и способов лечения вирусных инфекций.

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ АЗОЛОВ: АЦИЗОЛ, КОБАЗОЛ И ИХ АНАЛОГИ

Л.В. Байкалова, Б.А. Трофимов

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
e-mail: admin@irioch.irk.ru*

Интенсивные изыскания отечественных и зарубежных ученых в медицине направлены прежде всего на поиск фармакологических средств, приближающихся по механизму действия к природным веществам. Благодаря своему огромному биологическому потенциалу для этих целей перспективны металлокомплексы на основе азольных соединений. В Иркутском институте химии СО РАН проводятся многолетние исследования в области направленного синтеза биологически активных соединений и разработки научных основ создания лекарственных препаратов. В результате совместных работ с медицинскими организациями страны

(С.-Петербург, Уфа) обнаружена высокая фармакологическая активность синтезированных в ИРИХ СО РАН металлокомплексов – солей цинка и кобальта с 1-винилимидазолом, на основе которых созданы лекарственные препараты ацизол и кобазол.

Ацизол обеспечивает поддержание жизненно важных функций организма в условиях острого отравления монооксидом углерода и продуктами горения и является единственным жизненно необходимым лекарственным препаратом для спасения жизни и профилактики при указанном поражении. Препарат разрешен МЗ РФ к медицинскому применению и промышленному выпуску. Ацизол представляет собой не только мощный антидот СО, но антигипоксикант, способный защитить при низком парциальном давлении кислорода и при недостаточной оксигенации гемоглобина. Клинические испытания ацизола показали его высокую эффективность при лечении псориаза.

Кобазол – лекарственное средство для использования в медицине в качестве стимулятора кроветворения, купирующий постгеморрагические, железодефицитные анемии, анемии, резистентные к препаратам железа, а также цитотоксические, постлучевые лейкопении. Для кобазола полностью закончены доклинические и клинические испытания.

Простые методы синтеза ацизола и кобазола являются выгодными и доступными, разработана технология их получения и зарегистрированы ВФС на их субстанцию и лекформу.

Проводятся исследования по поиску аналогов данных препаратов среди неперелых азотсодержащих гетероциклов и их металлокомплексов: получены Zn- и Co-комплексы на основе 1-алленил-, 1-пропенилазолов.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МОЛЕКУЛ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ И МЕХАНИЗМ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

В.Н. Никандров, Н.С. Пыжова

*Институт физиологии НАН Беларуси, НИИ эпидемиологии
и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, г. Минск*

Развитие ряда направлений медико-биологических наук и клинической медицины сопряжено с использованием белковых факторов регуляции пролиферации/дифференциации клеток. Среди них видное место занимают фактор роста эпидермиса (EGF, 6 кДа) и семейство нейротрофинов (NGF, BDNF, CDNF, GDNF, NT-3, NT-4, 13,6-28,0 кДа, в частно-

сти, NGF). Возникает острая проблема наработки этих факторов в очищенном виде или создания «миметиков» на основе структурно-функциональной специфики данных белков, которая, как и механизмы биологических эффектов, далека от ясности.

Традиционно внимание обращают на лиганд-рецепторное взаимодействие, сопряженное с изменениями конформации рецептора, и механизмы трансдукции сигнала. Между тем в лаборатории регуляторных белков и пептидов Института физиологии НАНБ и лаборатории биохимии НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава РБ показано, что интегрирование белков протеолиза (стрептокиназы и плазминогена) в комплексы с ферментами углеводно-энергетического метаболизма сопровождается часто глубокими перестройками конформации белков без резких изменений их функциональных свойств.

Исследование ряда белков с регуляторными эффектами: стрептокиназы, стрептолизина О, дифтерийного гистотоксина, интерлейкина-1, плазминогена, ингибиторов протеиназ (ингибитора из соевых бобов, овоингибитора, овомукоида) продемонстрировало ряд новых свойств (плазминоген-активаторную, протеолитическую, эндонуклеазную, кислород-радикал-генерирующую или супероксид-трансформирующую способности). У изученных белков данные свойства проявлялись в различной степени. Такие свойства позволяют понять механизм действия отдельных белков. В других случаях роль их функциональных свойств требует дальнейших исследований.

Однако представляется весьма вероятным, что создание эффективных «миметиков» указанных белковых факторов (как и других регуляторных белков) невозможно без учета подобных функциональных свойств их молекул, выделенных из природных источников.

ПРИРОДНЫЕ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ БИОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Кучин

*Институт химии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар,
e-mail: info@chemi.komisc.ru*

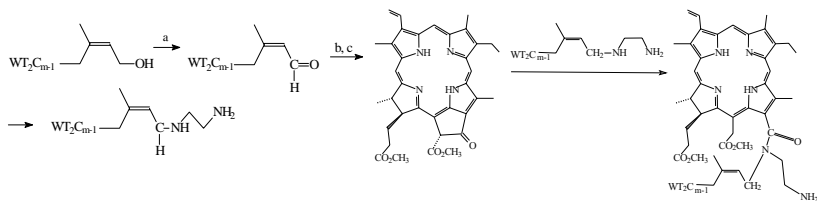
В последние годы наблюдается возрастающий интерес к использованию природных соединений при создании лекарственных препаратов для лечения онкологических и вирусных заболеваний.

Тропность порфиринов к злокачественным новообразованиям позволяет использовать их как фотосенсибилизаторы (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) рака. Наибольшую туморотропность проявляют амфифильные ФС, гидрофильные и гидрофобные группировки которых находятся в разных частях молекулы. Это свойство амфифильных ФС связывают с легкостью их встраивания в плазматическую мембрану.

Получение ФС с полипренольным вектором открывает возможность получения препарата, легко проходящего через мембрану и обеспечивающего организм иммунитетом.

Полипренолы – линейные изопреноидные спирты, содержащие свыше 4 изопреновых звеньев и образующиеся во всех живых организмах. Наиболее доступными источниками полипренолов являются зеленые части хвойных пород. Кроме того, на основе полипренолов предполагается разработать процессы, приводящие к лекарственным веществам с антиульцерогенным («противоязвенным») и гастропротекторным действием и к ингибиторам множественной лекарственной устойчивости («МЛУ-ингибиторам»).

Синтез амидных производных хлорина e_6 с полипренильным фрагментом



1. Dmitrii V. Belykh, Lydmila P. Karmanova, Leonid V. Spirikhin, Aleksandr V. Kutchin. Synthesis of chlorine amide derivatives // Mendeleev Communication (2002). P. 77-783.

2. Кучин А.В., Карманова Л.П., Королева А.А., Хуришайнен Т.В., Сычев Р.Л. Эмульсионный способ выделения липидов / Патент РФ № 2117487. БИ №23, 1998.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА АЛАГЛИЗИН

Ф.Н. Джахангиров¹, Ж. Режепов¹, Н.Ж. Басченко¹, Ф.С. Зарудий²

*¹ Институт химии растительных веществ АН РУз
им. С.Ю.Юнусова, г. Ташкент*

*² Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа
e-mail: newpharm@anrb.ru*

Фармакологическими исследованиями было показано, что алаглизин, разработанный ИОХ УНЦ РАН (г. Уфа), обладает выраженным противоаритмическим действием.

В опытах на белых беспородных мышах, крысах, морских свинках, кроликах, собаках, а также на мышах линии СБА исследовали острую, подострую, хроническую токсичность и специфические виды токсичности.

Установлено, что ЛД₅₀ при введении алаглизина в желудок составляет для мышей 425 мг/кг, для крыс 564 мг/кг. Картина резорбтивного действия характеризуется постепенно нарастающим угнетением двигательной активности, снижением общего тонуса, температуры тела, угнетением дыхания. В токсических дозах гибель животных наступает в результате нарушений функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Сопоставление ЭД₅₀ противоаритмического действия (1,8 мг/кг) и ЛД₅₀ (564 мг/кг) на крысах показывает, что ширина терапевтического действия является достаточно большой (313,4), что свидетельствует о безопасности в случае его применения в клинике. В опытах на крысах кумулятивное действие препарата слабо выражено и носит функциональный характер.

Длительное введение в желудок алаглизина в дозах 2,50 и 100 мг/кг не приводило к гибели крыс, изменению в поведении, потреблении корма, состоянию волосяных покровов, массе тела, в гематологических и биохимических показателях крови и мочи и в гистоморфологии внутренних органов.

Показано, что алаглизин не обладает мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим и гонадотоксическим действиями. Препарат не ока-

зывает раздражающего, алергизирующего действия и не обладает токсическим действием на иммунную систему.

Полученные данные позволяют считать алаглизин малотоксичным соединением и предполагать безопасность его применения у больных в лечебной практике.

ПОИСК НОВЫХ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ СРЕДИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ АЛЛАПИНИНА

***Н.В. Каверина¹, Ф.Н. Джахангиров², А.И. Турилова¹,
Ж. Режепов², Коннова Л.Э.²***

¹ НИИ Фармакологии РАМН, г. Москва

*² Институт Химии растительных веществ АН РУз
им. С.Ю. Юнусова, г. Ташкент*

Нарушения сердечного ритма являются наиболее частым и тяжелым осложнением ИБС. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области лечения и профилактики аритмии, имеется острая необходимость создания новых антиаритмических препаратов, достаточно безопасных при длительном пероральном применении и особенно эффективных при желудочковой тахикардии и фибрилляции, играющих важную роль в возникновении внезапной смерти.

Рядом клинических исследований была показана высокая эффективность длительного применения аллапинина для профилактики угрожающих жизни аритмии высоких градаций и внезапной смерти. Однако наряду с высокой противоаритмической эффективностью при применении аллапинина у больных в ряде случаев отмечаются побочные явления со стороны ЦНС (головокружение, тяжесть в голове, диплопия, тошнота) которые ограничивают сферу его применения. При уменьшении дозы, наряду с уменьшением побочных эффектов, снижается и противоаритмическая эффективность препарата.

В настоящем сообщении приводятся результаты целенаправленного поиска новых антиаритмических средств среди 12 модифицированных аналогов аллапинина, полученных в Институте органической химии УНЦ РАН (г. Уфа).

В результате скрининга веществ на противоаритмическую активность было установлено, что большинство изученных соединений обладают

выраженной противоаритмической активностью. Среди изученных соединений был отобран препарат, получивший название алаглизин.

В опытах на различных животных было показано, что алаглизин при введении в желудок предупреждает или купирует наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца индуцированные: аконитином, бария хлоридом, кальция хлоридом, строфантином «К» и окклюзией коронарной артерии.

В отличие от аллапинина алаглизин в 10 раз менее токсичен, оказывает менее выраженное кардиотоксическое и нейротоксическое действия и обладает большей широтой антиаритмического действия. Противоаритмический индекс для аллапинина составляет 115, а для алаглизина 313,4.

Противоаритмическое действие алаглизина продолжается длительно. После однократного введения препарата в желудок крысам в дозе 2 мг/кг противоаритмический эффект сохраняется 20 часов. Алаглизин препятствует нарушениям в липидном составе сердца крыс, вызываемых аконитином.

Алаглизин отнесен к I “С” классу антиаритмических средств и сочетает свойства I и IV классов (по классификации Woughan Williams). Препарат слабо влияет на функцию синусового узла, увеличивает интервал PQ, QRS и мало влияет на интервал QT.

Из других фармакологических свойств алаглизина следует отметить противовоспалительное, спазмолитическое, противосудорожное, анальгетическое, слабое Н-холинолитическое и седативное действия.

Наличие у алаглизина этих свойств является благоприятным дополнением к спектру его антиаритмического действия.

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АМИНОФОСФОНАТОВ ИЗ АЗИРИДИН-2-ФОСФОНАТОВ

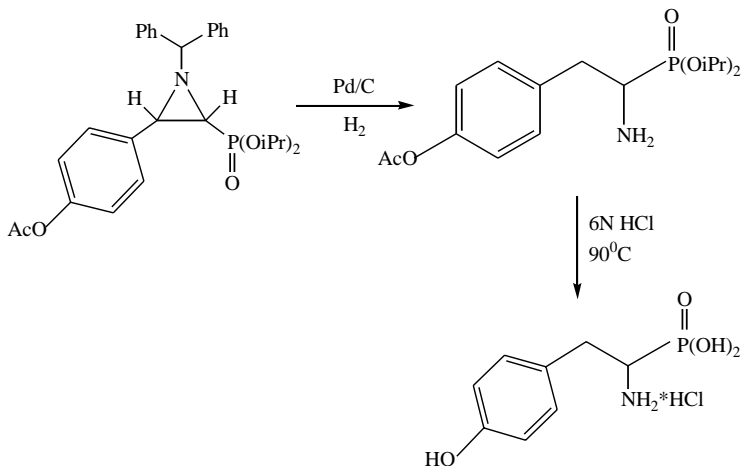
Н.Г. Кузнецова¹, Л. Амори², Р. Пелличиари²

*¹ Уфимский государственный нефтяной технический
университет, г. Уфа, e-mail: [nocturne@mail.ru](mailto: nocturne@mail.ru)*

² Университет г. Перуджа, Италия

Азиридин-2-фосфонаты представляют интерес как промежуточные продукты в синтезе биологически активных и лекарственных препаратов. Известно, что реакция раскрытия азиридинового кольца – одна из преобладающих и важных в химии азиридинов для получения α - или β -аминофосфонатов.

Нами была исследована реакция раскрытия азиридинового кольца в фениловом эфире *цис*-4[1-бензгидрил-3-(диизопропоксифосфорил)азирин-2-ил]уксусной кислоты. Гидрирование этого соединения в метаноле при 23–25°С в присутствии катализатора (10% Pd на угле) протекает с селективным разрывом связи углерод – азот со стороны ароматического ядра и образованием первичной амино-группы. В результате был получен фениловый эфир 4-[2-амино-2-(диизопропоксифосфорил)этил]уксусной кислоты с хорошим выходом (79%).



Заключительным шагом в схеме 9 является гидролиз амина до гидрохлорид[1-амино-2-(4-гидроксифенил)-1-этил]фосфорной кислоты в 6N водном растворе соляной кислоты при температуре 90°С в течении 28 часов. В результате целевой гидрохлорид был получен с 87%-ным выходом.

УСПЕХИ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Ю. Б. Зелечонюк

Pharmacia, 4901 Searle Pkw., Skokie, IL 60077, USA

Большое число химических соединений, которые используются в производстве фармацевтических продуктов и лекарственных препаратов,

требуют еще большего числа аналитических методов для контроля производства, разработки фармацевтического процесса а также на стадии поиска активного соединения.

Использование унифицированного метода высокоэффективного жидкостного хроматографического (ВЭЖХ) анализа на всех стадиях процесса дает существенное преимущество, т.к. это упрощает сам процесс, уменьшает отладку аналитических инструментов, уменьшает число компонентов, необходимых для процесса.

Новая колонка со стационарной фазой Primesep , разработанная недавно нами совместно с фирмой Allsep Technologies, может быть использована в различных видах ВЭЖХ. Эта фаза с бифункциональными химическими свойствами была разработана первоначально для разделения полярных соединений в обращенной хроматографии. Однако мы показали, что эта фаза может быть также эффективно использована и в других видах ВЭЖХ. Кроме обращенной хроматографии, она эффективно работает в нормальной, ионнообменной и ионнопропускающей хроматографии. Также колонка работает эффективно и в полярной органической хроматографии. Различные виды хроматографии позволяют менять селективность колонки и подбирать подходящий вид хроматографии для широкого класса органических и неорганических соединений. Наличие ковалентно связанной ионной группы позволяет полностью отказаться от ионно-парных добавок в жидкой фазе. Также эта фаза устойчива в водных растворах без органического компонента, в чистых органических и в сильноокислых средах. В работе все разделения были осуществлены с помощью простой подвижной фазы, состоящей из воды, ацетонитрила и трифторуксусной кислоты. В нормальном фазовом разделении использовался гексан с третбутиловым спиртом. Простота подвижной фазы дополнительно упрощает разработку и использование хроматографического метода и позволяет безболезненно переходить с одного метода детекции на другой. Все типичные методы детекции, включая масс-спектроскопию, рассеивание света и показатель преломления, совместимы с такой легко испаряющейся жидкой фазой. Легкость испарения подвижной фазы позволяет также трансформировать аналитические методы в препаративные без всяких изменений в режимах разделения. Отработка препаративных методов может быть успешно осуществлена и смоделирована на простом аналитическом оборудовании. В докладе приводятся примеры успешного аналитического и препаративного разделения сложных смесей лекарственных препаратов.

ХИМИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ЛУПАНОВОЙ ГРУППЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

***О.Б. Флехтер¹, Л.А. Балтина¹, Ф.С. Зарудий¹, Е.И. Бореко²,
Г.А. Толстиков¹, Ф.З. Галин¹***

¹ Институт органической химии Уфимского НЦ РАН, г.Уфа

*² ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ
Республики Беларусь, г.Минск*

Актуальным является поиск и разработка новых биологически активных соединений в ряду тритерпеноидов лупановой группы. Нами проведены исследования по химическим трансформациям данных тритерпеноидов с сохранением и изменением нативной пентациклической структуры, изучена зависимость структура – противовирусная активность. Осуществлен синтез большой группы ацилатов бетулина и бетулиновой кислоты, найдены условия для селективной этерификации первичной гидроксигруппы бетулина. У диникотината и дигемифталата бетулина обнаружена высокая гепатопротекторная, иммуномодулирующая, противовоспалительная, противовоспалительная и анти-ВИЧ активность. Разработаны способы получения новых азотсодержащих производных лупановых кислот (бетулоновой, бетулиновой, оксима бетулоновой) путем функционализации карбоксильной группы с образованием амидов, пептидов, уреидов, карбаматов, гидразидов, гидразида-гидразонов. Проведены модификации кольца А метилбетулоната с образованием 2-арилиденовых, 2-гидроксиметиленовых, 2-метиленуреид- и тиоуреид-производных, производного 1,2,3-тиадиазола. Разработана схема синтеза производных 19 β ,28-эпокси-А-нор-5 β (H)-18 α -олеан-3-она из бетулина, получена группа 30-тио-производных на основе 3,28-ди-О-ацетил-бетулина. Впервые обнаружена противовирусная активность лупановых производных в отношении вируса гриппа А и энтеровируса ЕСНОБ. Показано, что важным для проявления противовирусных свойств является наличие оксимной группы в положении С-3, а также ее сочетание с длинноцепочечными заместителями в положении С-28, в том числе и с амидной связью. Найдены производные бетулоновой кислоты, обладающие высокой вирусингибирующими свойствами в отношении ВГП-1 и ВИЧ-1.

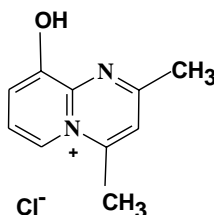
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 01-03-33131, 02-03-81007), БРФИ (проект № Б02Р-016), гранта Президента РФ на поддержку молодых российских ученых и ведущих научных школ (№ МК-543.2003.03).

ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ ПИРИДОПИРИМИДИНИЕВЫЕ СОЛИ – НОВЫЙ КЛАСС АНТИДЕПРЕССАНТОВ

С.В. Никитин, Г.М. Молодавкин, М.М. Козловская, Т.А. Воронина

ГУ НИИ фармакологии РАМН, Москва

Был проведен синтез новых соединений в ряду четвертичных пиридопиримидиниевых солей с предполагаемой психотропной активностью. При фармакологическом скрининге было установлено, что наиболее активным соединением в этом ряду является 2,4-диметил-9-гидрокси-пиридо [1,2-а] пириимидиний хлорид (Р-200).



Р-200 обладает выраженной антидепрессивной активностью с анксиолитическим и стимулирующим компонентами действия, который, в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, не осложнен побочными эффектами – миорелаксantным и седативным. Он не влияет на процессы памяти и когнитивные функции, что характерно для транквилизаторов.

Механизм действия этого вещества возможно связан с его влиянием на моноаминные системы, так как он изменяет активность ключевых ферментов их обмена – тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы. Р-200 проявляет высокую антисеротониновую активность.

Вещество быстро усваивается, оно может быть обнаружено спустя 5 минут после введения. Оно имеет высокую биодоступность и выводится в неизменном виде, так что любые сложности, связанные с метаболитами могут быть исключены.

В соответствии с упомянутым выше, Р-200 может использоваться как мягкий (дневной) транквилизатор при лечении тревожных расстройств, в особенности осложненных депрессивными состояниями.

ПУТИ СИНТЕЗА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ГИДРОФОСФОРИЛЬНЫХ И ГИДРОТИОФОСФОРИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

О.А. Аймаков¹, Т.А. Мастрюкова²

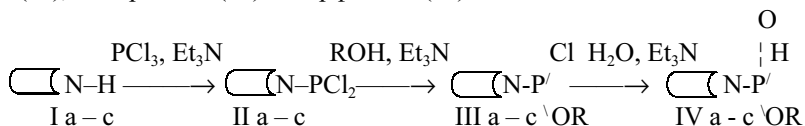
¹ *Кокшетауский госуниверситет им. Ш. Уалиханова,
г. Кокшетау, Республика Казахстан*

² *Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва*

Известно, что неполные эфиры кислот и тиокислот фосфора (V) и их производные обладают широким спектром физиологической активности. Среди них известны и широко применяются средства защиты растений от вредителей сельскохозяйственных культур, стимуляторов роста растений, лекарственные препараты и т.д.

Располагая в Казахстане природными источниками алкалоидов, в частности, анабазина, производство которого налажено промышленностью, а также некоторыми другими азотистыми основаниями, мы систематически изучили их фосфорорганические производные, среди которых могли оказаться вещества, обладающие физиологической активностью.

В качестве исходных соединений для синтеза функционально замещенных производных эфиров кислот и тиокислот фосфора получены неизвестные ранее несимметричные гидрофосфорильные и тиофосфорильные соединения (IV а-с) на основе гетероциклических аминов – анабазина (1а), пиперидина (1в) и морфолина (1с).



N- = анабазинил-; пиперидил-; морфолил; R = Me, Et, Pr, n - Bu

В результате исследований получены ранее неописанные в литературе разнообразные амидоэфиры фосфорной и тиофосфорной кислот, а также соли тимо- и дитиокислот фосфора.

Противоопухолевые свойства полученных препаратов исследованы в Казахском НИИ онкологии и радиологии МЗРК. Клинические исследования производных солей дитиокислот фосфора на противоопухолевую активность показали, что эти препараты в дозах 10–20 мг/кг проявили наибольшие терапевтические эффекты, вызывая торможение роста опухоли 88–94%, не проявляя при этом высокой токсичности.

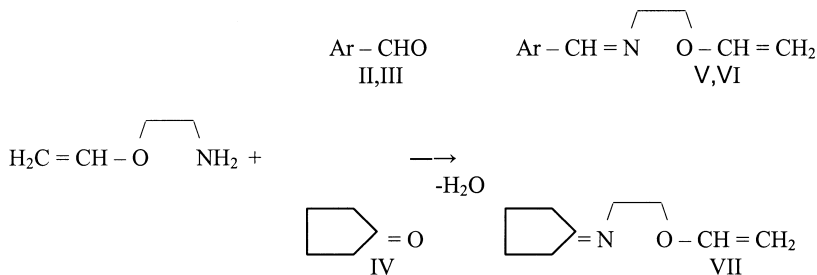
Таким образом, большинство из изученных соединений обладали более или менее выраженной противоопухолевой активностью, что свидетельствует о перспективности и целесообразности дальнейших поисков среди фосфорилированных производных алкалоидов.

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВИНИЛОВЫЕ ЭФИРЫ И ИХ БИОАКТИВНОСТЬ

Н.М. Зубова, Г.Т. Муканова, О.А. Аймаков

*Кошетауский государственный университет
им. Ш. Уалиханова,
г. Кошетау, Республика Казахстан*

Виниловые эфиры и их производные представляют значительный интерес как мономеры для синтеза полифункциональных соединений, находящихся широкое применение в качестве химиотерапевтических препаратов, полимерных материалов, пестицидов, стимуляторов роста растений. В промышленности на основе винилового эфира моноэтаноламином путем каталитического гидрирования получен этоксиэтиламин, используемый в синтезе противодиабетических препаратов.



В настоящем сообщении нами представлены экспериментальные исследования в области виниловых эфиров аминокспиртов, в частности, винилового эфира моноэтаноламина в реакции с различными карбонильными соединениями, приводящие к образованию соответствующих виниловых эфиров оснований Шиффа.

Синтезированные виниловые эфиры оснований Шиффа (V-VII) представляют интерес как полифункциональные мономерные соединения с целью развития теории и практики функционально замещенных виниловых эфиров аминокспиртов и дальнейшей разработки на их основе целенаправленных методов синтеза новых биологически активных производных, обладающих комплексом свойств, важных для практического применения.

С целью выявления зависимости между строением и реакционной способностью виниловых эфиров аминокспиртов проводились исследования свойств ряда оснований Шиффа, содержащих различные по характеру аминогруппы.

Предварительные испытания на биологическую активность, проведенные во Всероссийском НИИ химических средств защиты растений, показали, что N-циклопентилиден-N-винилоксиэтиламин обладает антибактериальной активностью.

ПОИСК ВЕЩЕСТВ С МОС-МОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ТИИРАНОВ С АЗОТИСТЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

И.Л. Никитина, Е.Э. Клен, Е.К. Алехин, Ф.А. Халиуллин

*Башкирский государственный медицинский университет
г. Уфа, e-mail: irennixleo@yandex.ru*

Монооксигеназная система (МОС) как универсальная оксигеназа внешнего типа занимает ключевую позицию наряду с иммунной и антиоксидантной в функционировании единой системы поддержания иммуннохимического гомеостаза. Однако проблема лекарственной регуляции ее активности практически не разработана, поэтому поиск веществ, проявляющих МОС-модулирующие свойства, является актуальной.

Известно, что производные азотсодержащих гетероциклов проявляют МОС-тропную активность. Нами проводятся систематические исследования в области синтеза азолов на основе реакций последних с тиира-

нами. Установлено, что в результате реакций 8-галоген-1,3-диметилксантинов, 2-хлорбензимидазола и 3,5-дибром-1,2,4-триазола с эпитиохлоргидрином образуются эпитиопропил-, дигидротиазоло- или тиетанилазолы в зависимости от условий проведения.

С целью исследования химических свойств и синтеза новых биологических соединений нами изучены также реакции эпитиопропил- и тиетанилазолов с различными нуклеофильными реагентами: аминами, спиртами, фенолами, гидразинами, приводящие к образованию amino-, алкокси, фенокси- и гидразинопроизводных дигидротиазоло- и тиетанилазолов.

В результате скрининга 256 синтезированных соединений в тесте «гексеналового сна» показано, что они обладают выраженной, разнонаправленной МОС-регуляторной активностью в широком диапазоне доз. Наиболее мощный МОС-стимулирующий эффект оказывал дигидротиазолоксантин Х-68. Исследование профиля и механизма его действия позволило отнести его к индукторам фенобарбиталового типа. В экспериментах на животных показано, что он эффективно корректирует депрессию МОС и проявляет отчетливые гепатопротекторные, антитоксические и антигипоксические свойства.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРАБИНОГАЛАКТАНА СИБИРСКОЙ ЛИСТВЕННИЦЫ И ЕГО ОКИСЛЕННЫХ ФРАКЦИЙ

***Р.Х. Мударисова¹, Е.Н. Широкова¹, А.В. Заикина², Т.Г. Толстикова²,
И.М. Борисов¹, Ю.Б. Монаков¹***

*¹ Институт органической химии УНЦ РАН,
г. Уфа, e-mail: monakov@anrb.ru*

*² Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н.Ворожцова СО РАН*

Природные полисахариды рассматриваются в настоящее время как экологически чистое и возобновляемое сырье для использования в косметической, пищевой и фармакологической промышленности. Физиологическая активность и водорастворимость арабиногалактана (АГ) – природного полисахарида лиственницы – позволяют рассматривать его в качестве полимерной матрицы для получения лекарственных препаратов пролонгированного действия. Известно, что важным фактором при

практическом использовании полимеров является их молекулярная масса. Исследования последних лет показали перспективность применения олигомеров природных полисахаридов как основных компонентов лекарственных средств. Одним из способов получения олигомеров АГ является химическая деструкция.

Целью данной работы явилось изучение окисления водных растворов АГ под действием экологически чистой окислительной системы « $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ » и определение физиологической активности образующихся продуктов деструкции. В процессе окислительной деструкции были получены полимерная и олигомерная фракции окисленного АГ. Данные ИК, ЯМР ^{13}C -, ^1H -спектроскопии, элементного анализа и вискозиметрии показали, что исходный АГ и его окисленные фракции отличаются друг от друга молекулярной массой и содержанием карбоксильных групп. Было установлено, что исходный АГ и его окисленные фракции относятся к малотоксичным соединениям. Противоязвенное действие исходного АГ и его окисленных фракций изучали на модели «индометациновых» язв, а их противовоспалительная активность определялась на модели «каррагининового» отека. Было показано, что природный АГ и его окисленные фракции проявляют высокую противоязвенную активность, причем наибольшей активностью обладают низкомолекулярные образцы. На модели каррагининового воспаления олигомерная фракция арабиногалактана проявляет активность, аналогичную вольтарену.

Таким образом, полученные данные показывают, что окислительная модификация арабиногалактана увеличивает физиологическую активность полисахарида.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ 9-ГИДРАЗИНЗАМЕЩЕННЫХ БРОМ- И НИТРОФЛУОРЕНОВ

***С.Б. Страшнова, Б.Е. Зайцев, О.В. Ковальчукова, О.В. Авраменко,
П.В. Страшнов, В.В. Куторга, Д.П. Воронин***

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Изучены реакции конденсации полинитрофлуоренов и полибромнитрофлуоренонов с ароматическими аминокислотами. Синтезирован ряд новых производных флуоренилиден-9-гидразинбензойных и -9-гидразинбензолсульфоновых кислот, строение которых подтверждено ИК, ЭСП и

ПМР спектрами. По сигналам протонов Н¹ и Н⁸ установлено, что изомерные син- и антиформы нитрофлуоренилиден-9-п-аминобензойных кислот в растворах ДМСО при повышенной температуре находятся в состоянии динамического равновесия.

Изучение ИК и ЭСП спектров поглощения полибромнитропроизводных флуоренилиден-9-п-аминобензойных кислот показало, что в нейтральных и слабокислых растворах и в кристаллическом состоянии они существуют в виде гидразонов, а под действием щелочей изомеризуются в азосоединения; при этом аминный атом водорода переходит к атому С⁹ флуоренового ядра. Резкое различие в структурных особенностях азо- и гидразоформы позволило определить спектральные характеристики этих форм для изучаемых соединений. Так, нейтральные растворы синтезированных соединений являются желтыми с полосой длинноволнового максимума в области 390-420 нм. С увеличением рН растворов появляется новая полоса с максимумом в области 460-520 нм, интенсивность которой растет при дальнейшем увеличении рН.

Полинитрофлуоренилиден-9-гидразинбензойные кислоты обладают умеренной противоопухолевой активностью по отношению к перевиваемым штаммам опухолей. Разные виды опухолей подавлялись некоторыми из синтезированных соединений (лучший результат: 20-25%). Обнаружена некоторая закономерность между противоопухолевой активностью гидразонов замещенных нитрофлуоренонов и их спектральных характеристик взаимодействия со щелочами.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N- И O-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ γ -ПИПЕРИДОНОВ И γ -ГИДРОКСИТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ

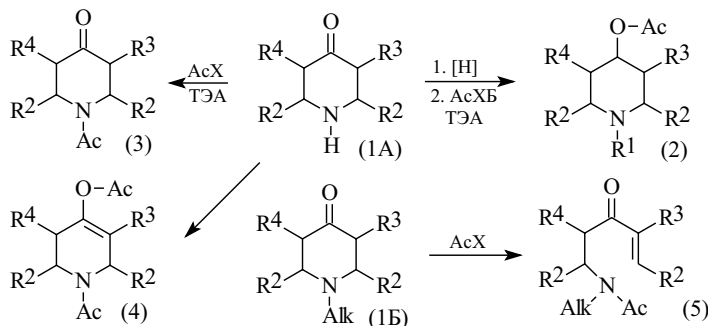
*Н.М.Колядина¹, А.Т.Солдатенков¹, Ж.А.Мамырбекова¹,
И.Г.Мобио¹, А.Н.Левов¹, С.А.Солдатова¹, Ю.И.Наумов¹,
Е.И.Андреева²*

¹ *Российский университет дружбы народов, г.Москва*

² *ВНИИ ХСЗР, г. Москва*

Производные γ -гидроксипиперидинов нашли широкое применение в качестве анальгезирующих средств центрального действия. В связи с этим синтез полизамещенных N- и O-ацилированных γ -пиперидолов и γ -гидрокситетрагидропиперидинов и поиск среди них биологически ак-

тивных соединений остается актуальной задачей. В настоящей работе нами разработаны способы превращения 2,6-диарилпиперидин-4-онов (1) в 4-ацилоксипиперидины (2), N-ацилпиперидоны (3), их O-ацилстабилизированные енольные формы (4) и амидоеноны (5).



Изучено биологическое действие полученных соединений – анальгетическая активность, снотворная и седативная, а также антибактериальная и фунгицидная активность.

ГЕЛЬ-ХРОМАТОГРАФИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ АРАБИНОГАЛАКТАНА

С.А. Медведева, Г.П. Александрова, А.П. Танцырев

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
e-mail: msa@irioch.irk.ru*

Арабиногалактан – полисахарид, выделенный нами из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica*), обладает широким спектром практически ценных, в том числе биологических, свойств. Иммуномодуляторная активность, мембранотропные свойства арабиногалактана могут быть зависимы от его молекулярной массы. Молекулярная масса – это одна из главнейших характеристик любого полимера, и очень важно ее правильно оценивать. Одним из доступных методов определения молекулярной массы является метод гель-проникающей хроматографии. Однако при использовании этого метода необходимо исключить взаимодействия молекул хроматографируемого полимера между собой и с элюентом.

Исследуя вязкость растворов арабиногалактана в зависимости от концентрации, мы выявили, что арабиногалактан способен проявлять как полиэлектролитные свойства, так и участвовать в образовании межмолекулярных ассоциатов, а в условиях гель-хроматографии при использовании в качестве элюента воды проявляет эксклюзионный эффект.

В связи с этим в качестве элюэнтов были исследованы водные растворы электролитов, содержащие метанол, фосфорную кислоту, бромистый литий, которые можно использовать для подавления полиэлектролитных эффектов, подобраны их оптимальные концентрации для определения молекулярной массы арабиногалактана. Оказалось, что использование комплекса электролитов в количестве: фосфорной кислоты 0,036 M, LiBr – 0,036 M в 1,5% водном растворе метанола, является достаточным для стабильного подавления полиэлектролитных эффектов. Для этих условий хроматографирования было составлено уравнение Мура:

$$\lg M_x = 6,5 - 0,084 V_x,$$

где V_x – объем выхода раствора арабиногалактана, по которому были рассчитаны среднемассовая (M_w) и среднечисловая (M_n) молекулярные массы различных образцов арабиногалактана. Согласно полученным данным M_w арабиногалактана в зависимости от способа выделения изменяется в интервале 9000–21000, а M_n – 6600–12000.

НАПРАВЛЕННЫЙ ПОИСК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В РЯДУ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ N-ВИНИЛИМИДАЗОЛОВ И РАЗРАБОТКА НА ИХ ОСНОВЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Л.В. Байкалова, Б.А. Трофимов

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
e-mail: admin@irioch.irk.ru*

Среди лигандов гетероциклического ряда особый интерес представляют производные имидазолов, входящие в структуру многих природных и синтетических соединений и принимающие активное участие в ферментативных процессах и связывании микроэлементов в живых организмах. В Иркутском институте химии СО РАН систематически прово-

дятся исследования в области синтеза новых классов непредельных гетероатомных структур на базе ацетилена и производных азотсодержащих гетероциклов. Изучение координирующей способности N-винилимидазолов с широким кругом металлов (Zn, Cu, Co, Fe, Mn, Pt, Pd) позволило осуществить дизайн биомиметических комплексов и создать на их основе перспективные физиологически активные вещества и препараты широкого спектра действия.

Обнаружена противоопухолевая активность металлокомплексов Pd^{2+} и Cd^{2+} с 1-ви-нилимидазолом, 1-винил-2-гидроксиметилимидазолом, поли-1-винилимидазолом. Радиозащитную активность показали их Co- и Ni-комплексы. В результате модификации структуры дибазола получено его винильное производное, обладающий набором психофармакологических свойств. Zn- и Co-соли органических и неорганических кислот на основе производных 1-винилимидазола имеют высокую защитную эффективность при остром ингаляционном отравлении монооксидом углерода, диоксидом азота и гипобарической гипоксии. В институте на основе комплекса диацетата цинка и 1-винилимидазола разработан новый лекарственный препарат ацизол, разрешенный МЗ ФК России к использованию в медицине в качестве антидота угарного газа. Установлена его высокая антигипоксическая активность и эффективность при лечении псориаза. Прошел вторую фазу клинических испытаний оригинальный стимулятор кроветворения кобазол-тетра-(1-винилимидазол)кобальтдихлорид – эффективное средство для купирования анемий и лейкопений различного генеза, обладающий также иммуномоделирующим и антибактериальным действием.

В последнее время нами найдены удобные методы синтеза алленильных и пропенильных производных азолов и металлокомплексов на их основе – перспективные синтоны для создания биологически активных соединений.

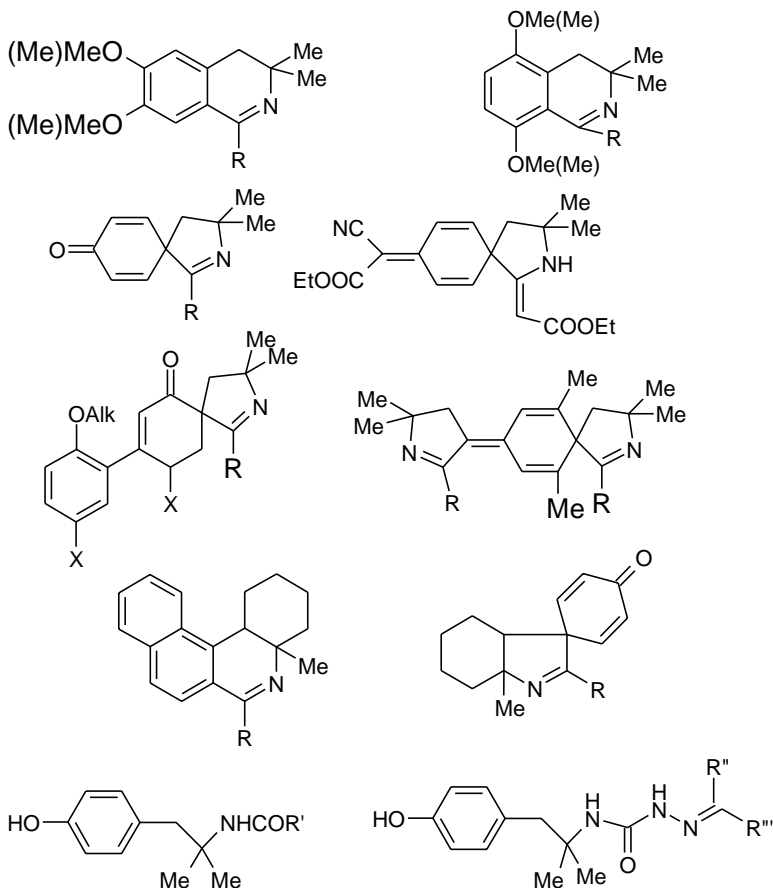
ПУТИ СТАБИЛИЗАЦИИ НИТРИЛИЕВОГО ИОНА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ

Ю.В. Шкляев, Ю.Б. Вихарев, Л.В. Аникина, А.Г. Толстиков

*Институт технической химии
УрО РАН, г.Пермь*

В докладе обобщаются данные по превращениям нитрилиевых ионов – интермедиатов реакции Риттера, генерированных различными

путями. Показано, что в зависимости от способа генерации иона, характера и положения заместителей в ароматическом ядре образуются производные 3,4-дигидроизохинолина, гексагидрофенантридинов и их бензоаналогов, спиропирролинов, пергидроиндолинов, продукты каскадной гетероциклизации и 4-гидроксибензиламида.



Ряд продуктов модифицирован природными и неприродными аминокислотами. Проверены противовоспалительная и анальгетическая активности. Ряд соединений показал выраженную активность, превосходящую известные лекарственные препараты.

АЛКИЛИРОВАНИЕ 4-МОРФОЛИНО-1,2,5-ТИАДИАЗОЛ-3-ОЛА

А.В. Бондаренко

*Институт физико-органической химии и углехимии
им.Л.М.Литвиненко НАН Украины,
e-mail: a_bondarenko@ukrtop.com*

Производные 1,2,5-тиадиазола проявляют широкий спектр физиологической активности, однако они мало исследованы. 4-морфолино-1,2,5-тиадиазол-3-ол (1) – промежуточный продукт производства антиангинального препарата тимолол; алкилирование его приводит к получению производных как 1,2,5-тиадиазола(2) так и 2,3-дигидротиадиазол-3-она (3) .



Кватернизацию атома азота морфолинового цикла осуществить не удалось. Взаимодействие (1) с эфирами хлоруксусной кислоты приводит к получению только соединений 2, алкилирование бензилхлоридом в основном приводит к получению 2-бензил-4-морфолино-2,3-дигидро-1,2,5-тиадиазол-3-она. Алкилирование (1) в присутствии оснований алкилгалогенидами и диметилсульфатом приводит к образованию смеси соединений 2 и 3. На выход продуктов алкилирования влияют следующие факторы: используемое основание, температура проведения реакции, наличие четвертичных аммониевых солей (используемый растворитель-диметилформамид, ацетон, спирты на направление реакции влияют в меньшей степени). Строение полученных соединений установлено методом ИК- и ПМР-спектроскопии.

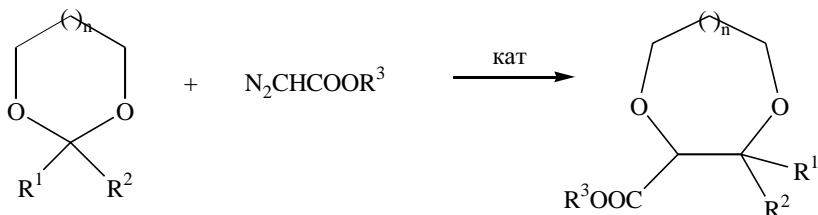
СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 1,4-ДИОКСИЦИКЛОАЛКАНОВ ИЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЦЕТАЛЕЙ И ДИАЗОКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Р.М. Султанова¹, С.С. Злотский², М.А. Ханова², В.А. Докичев¹

¹ *Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа*

² *Уфимский государственный нефтяной технический
университет, г. Уфа,
e-mail: nocturne@mail.ru*

Полифункциональные 1,4-диоксициклоалканы, в частности, соответствующие карбоновые кислоты и их производные представляют определенный интерес как промежуточные продукты в синтезе биологически активных и лекарственных препаратов.



R¹, R², R³=alk, Ar

Мы нашли, что общим методом получения эфиров 1,4-диоксициклоалканкарбоновых кислот является внедрение алкоксикарбонилкарбенов по углерод-кислородным связям циклических ацеталей.

Метод отличается высокой регио- и стереоселективностью, и в зависимости от условий, типа катализаторов и строения заместителя R¹, R² удастся получить индивидуальные стереоизомерные эфиры. Мы вовлекли в эту реакцию гетероаналоги циклических ацеталей – 1,3-оксотиио- и 1,3-оксоазо-, что позволило получить соответствующие эфиры, содержащие 1,4-оксогетероциклоалкановый фрагмент.

В докладе обсуждается влияние заместителей в циклоацетальном ядре на регио- и стереоселективность процесса.

НОВЫЕ АМИДЫ (S)-НАПРОКСЕНА. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

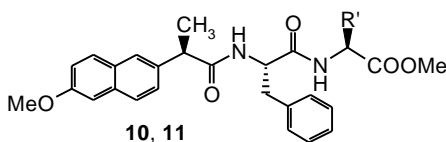
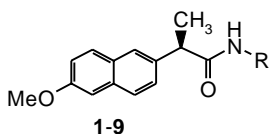
А.М. Демин¹, Т.В. Матвеева¹, Г.Л. Левит¹, В.П. Краснов¹,
В.А. Сафин², Л.В. Аникина², Ю.Б. Вухарев²

¹ Институт органического синтеза УрО РАН,
г. Екатеринбург, e-mail: ca@ios.uran.ru

² Институт технической химии УрО РАН, Пермь

Для уменьшения побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов широко используется их модификация природными аминокислотами.

Целью данной работы являлся синтез амидов (S)-напроксена и изучение их противовоспалительной, анальгетической активности, а также острой токсичности. В ходе работы были разработаны методы синтеза новых амидов (S)-напроксена с производными аминокислот и дипептидов.



1: R = CH(COOMe)CH₂CH₂SCH₃

2: R = CH(COOMe)CH₂Ph

3: R = CH(COOMe)CH₂CH(CH₃)₂

4: R = CH(COOEt)CH₂CH₂COOEt

5: R = CH(COOH)(CH₂)₄NHCHO

6: R = (CH₂)₄CHNH₂(COOH)

7: R = CH(COOMe)CH₂-

8: CH(COOH)CH₂Ph

9: CH(COOH)CH₂CH(CH₃)₂

10: R' = CH(CH₃)₂

11: R' = CH₃

Синтезированные амиды представляют собой индивидуальные стереоизомеры, что подтверждено данными ПМР-спектроскопии. В результате изучения биологической активности синтезированных соединений были выявлены перспективные для дальнейшего изучения амиды напроксена с метиловыми эфирами (S)-гистидина (7) и (S)-фенилаланил-(S)-валина (10). Эти соединения имеют низкую токсичность и обладают высокой анальгетической активностью.

Работа выполнена в рамках Целевой программы поддержки междисциплинарных проектов, выполняемых в содружестве с учеными СО РАН.

О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ДИБУТИРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ДЕРМАТОЗОВ И С ЗАРАЗНОЙ КОЖНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Н.А.Кейко¹, Л.Г.Степанова¹, Н.А.Долженницина, Э.Т.Беймуратова²

¹ Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН,

² Областной кожно-венерологический диспансер, г. Иркутск

В Иркутском институте химии СО РАН разработан эффективный нетоксичный антисептик оригинальной структуры с широким спектром антимикробного действия под названием дибутирин. Он активен также в отношении патогенных грибов возбудителей трихофитии.

На базе областного кожно-венерологического диспансера проводили клинические испытания различных медикаментозных форм препарата дибутирин:

1. 1% раствор дибутирина в 20% растворе диметилсульфоксида (DMCO) в воде, вводимый в пихтовые смолы.

2. 0,1% эмульсия дибутирина в 2% растворе ДМСО в воде.

ДМСО добавлялся в раствор в концентрации 20% как протектор дибутирина, усиливающий проникновение основного препарата в ткани. Смолы являлись связующим компонентом и служили основой.

1. 1% раствор дибутирина применялся в терапии оникомикозов. Проводилось лечение препаратом ногтевого ложа после наложения уреопластыря и удаления разрушенных ногтевых пластин. Под наблюдением находились 12 человек. Все больные отмечали выраженный клинический эффект. Через месяц после отрастания ногтевой пластины в контрольных анализах грибы не обнаружены.

Два пациента получали лечение 1% раствором дибутирина на ногтевом ложе после хирургического удаления ногтевой пластины. На поверхность ногтя наносили испытуемый раствор однократно в день в течение 1,5 мес. (20 мл) до отрастания ногтя. По окончании лечения через 6 месяцев в контроле элементов грибов не обнаружено. Отмечен стойкий клинический эффект.

2. 0,1% эмульсия применялась у больных хроническими дерматозами (экзема кистей – 3 чел., нейродермит – 1 чел., аллергический дерматит – 8 чел.), осложненными пиококковой инфекцией. Раствор наносили на пораженную поверхность в виде влажно-высыхающих примочек. По

истечении 7 дней отмечен выраженный противовоспалительный и анти-бактериальный эффект.

ПЕРВИЧНЫЙ ОТБОР И АНАЛИЗ КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРО-И КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ СИБИРИ

А.С. Ратушняк¹, Т.А. Запара¹, А.В. Ткачев², Н.М. Шкель³

*¹ КТИ ВТ Объединенного института информатики СО РАН,
e-mail: ratush@kti.nsc.ru*

*² Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н.Ворожцова СО РАН,*

³ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

Известно, что изменение электрической активности, ионной проницаемости мембраны электровозбудимых клеток находится в причинно-следственной связи с рядом патологий сердечно-сосудистой (ишемия, сердечные аритмии, спазмы сосудов) и нервной систем (инсульты, возрастное снижение когнитивных функций, отставание развития детей, судорожная и эпилептиформная активность), с дегенерациями нейронов (болезни Альцгеймера, Паркинсона). Эти патологические процессы в организме на клеточном уровне могут быть опосредованы явлениями дегенерации – апоптоза, некроза и др.

В регуляции этих взаимосвязанных динамических процессов клетки ключевая роль принадлежит ионотропным и метаболическим ионным каналам плазматической мембраны. Арсенал лекарственных веществ, контролирующих активность ионных каналов, довольно ограничен. Поэтому поиск новых веществ, выявление и исследование механизмов модуляции активности ионных каналов этими веществами представляет теоретическое и практическое значение.

При поиске и создании новых биологически активных веществ (БАВ) одной из главных задач является их быстрый первичный домедицинский скрининг. Необходимо выявить биологическую активность веществ и исследовать молекулярно-клеточные механизмы их действия. Представляется целесообразным проводить такую работу на нервных клетках *in vitro*. Эти нейроны, в отличие от клеток в организме, лишены его защиты

и работают как особые молекулярные усилители, чрезвычайно чувствительные к внешним физическим и химическим воздействиям. Контроль биофизических характеристик таких живых клеток позволяет определять механизм действия исследуемых препаратов и получать их важнейшую фармакологическую характеристику еще до экспериментов на животных и клинических исследований.

Проведен анализ и отбор наиболее перспективных лекарственных растений (борца северного, медуницы, живокости высокой, чемерицы Лобеля, зопника, барвинка и ряда других) и исследовано действие их БАВ на электровозбудимую мембрану клеток. Выявлены определенные типы ионных каналов и характеристики, которые модулируются этими БАВ. Полученные результаты открывают перспективу исследования БАВ этих растений на организменном уровне и разработки новых лекарственных препаратов.

ПРИРОДНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ И ИХ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

***В.Р. Хайруллина¹, Г.Г. Гарифуллина¹, А.Я. Герчиков¹,
С.Б. Денисова², З.С. Тавлыкаева¹***

¹ Башкирский государственный университет, г. Уфа

² Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа

В настоящей работе в стандартных условиях (скорость инициирования $V_i = 1 \cdot 10^{-7}$ М/с, $T = 75^\circ\text{C}$, инициатор – азодиизобутиронитрил) на модельной реакции иницированного окисления изопропилового спирта в радикально-цепном режиме исследованы антиокислительные свойства ликуразида, глицирризиновой кислоты (ГК), извлечённых из корня солодки голой (ИОХ УНЦ РАН), а также мальтола, выделенного в ИРИХ СО РАН из хвои лиственницы сибирской (табл.). При введении исследуемых образцов в модельную систему между концентрацией антиоксиданта и скоростью окисления ИПС наблюдается дозозависимый эффект; отмечено, что в случае ГК и ликуразида подобная закономерность выполняется в достаточно широкой области концентраций тестируемых веществ: $0,0\text{--}3,0 \cdot 10^{-3}$ М для ГК и $0,00\text{--}5,58 \cdot 10^{-4}$ М для ликуразида. При добавлении в окисляющуюся систему мальтола в концентрации, превышающей $[\text{mal}] > 0,992 \cdot 10^{-3}$ М, отмечена инверсия его ингибирующих свойств. Оценены удельные характеристики ингибирующего действия экстрактив-

ных образцов в виде fk_{in} , где fk_{in} – эффективная константа скорости ингибирования. Эти величины сопоставлены с аналогичной константой скорости обрыва цепи на молекуле ионола в виде ионольного эквивалента: $ИЭ = fk_{in} / fk_{ионол}$.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта УР.05.01.024 по научной программе Министерства образования Российской Федерации «Университеты России».

Т а б л и ц а

Кинетические характеристики экстрактивных образцов

Название экстракта	$fk, \cdot 10^{-4}, \text{ М/с}$	ИЭ
ГК	$0,46 \pm 0,07$	0,05
Ликуразид	$1,72 \pm 0,22$	0,17
Мальтол	$1,44 \pm 0,45$	0,14
Ионол	$9,90 \pm 2,64$	1,0

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА В ВОДНОЙ СРЕДЕ

*А.Ф. Агеева, А.В. Янышева, Ю.С. Зимин,
И.М. Борисов, Ю.Б. Монаков*

Башкирский государственный университет, г. Уфа

Поливиниловый спирт (ПВС) находит широкое применение в народном хозяйстве. Его применяют при изготовлении пленок, клеев, лаков, различных композиций, ионообменных смол. ПВС применяется в текстильной, бумажной, пищевой промышленности, в медицине, фотографии и т.д. Дополнительный интерес к поливиниловому спирту обусловлен возможностью использования его низкомолекулярных продуктов в качестве матрицы при изготовлении лекарств пролонгированного действия.

Настоящая работа посвящена изучению окислительной деструкции ПВС под действием озон-кислородной смеси в водных растворах. Деструкция поливинилового спирта подтверждается изменением вязкостных характеристик раствора: в условиях опыта (90°C , $[ПВС]_0 = 3,5\%$ масс., время озонирования – 6 часов) характеристическая вязкость раствора уменьшается примерно в 10 раз.

В ходе окислительной деструкции ПВС карбоксильные группы накапливаются со временем по квадратичному закону:

$$[-\text{COOH}] = b \cdot t^2,$$

где b – эффективный параметр, характеризующий скорость накопления COOH -групп. Температурная зависимость b в интервале $70\text{--}90^\circ\text{C}$ описывается уравнением:

$$\lg b = (-1,1 \pm 0,5) - (37 \pm 3)/\theta,$$

где $\theta = 2,303 \cdot RT$ кДж/моль.

Добавки пероксида водорода, соли металла переменной валентности (FeSO_4) приводят к увеличению параметра b , что свидетельствует о радикальной природе окислительного процесса.

Предложена схема реакций, объясняющая полученные результаты.

ПОИСК НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ И МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

*Л.А. Балтина¹, Р.М. Кондратенко², Л.Р. Михайлова¹,
Х.М. Насыров², А.Г. Покровский³, О.А. Плясунова³,
Г.А. Толстиков¹, С. Непогодьева³, Р. Филд⁴*

¹ *Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа*

² *Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа*

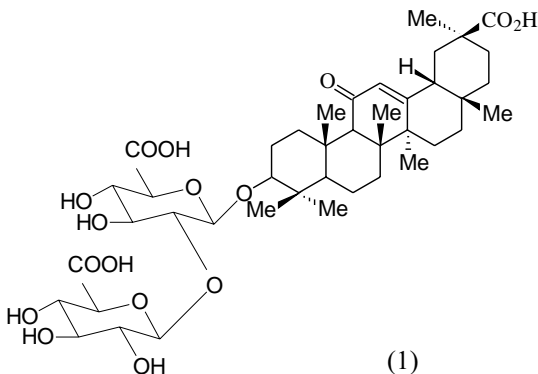
³ *Государственный научный центр «Вектор»,
п. Кольцово Новосибирской обл.*

⁴ *Университет Восточной Англии, г. Норидж*

Глицирризиновая кислота (ГК) (1) и ее агликон – глицирретовая кислота (ГЛК) – основные компоненты корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и уральской (*Gl. Uralensis* Fisher), распространенных в азиатской части России и стран СНГ, известны своей высокой противовоспалительной, противоязвенной, антиаллергической, гепатопротекторной, противоопухолевой и противовирусной активностью. ГК и ее производные

являются ингибиторами вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитов В и С, герпеса простого.

В продолжение работ по поиску новых биологически активных соединений в ряду тритерпеновых веществ нами осуществлен синтез новой группы ди- и триамидов ГК, содержащих фрагменты ароматических или гетероциклических амидов.



Впервые проведена химическая модификация ГК, ГЛК и ее аналогов с введением молекул аминогликозидов. Получены тритерпеновые гликоконъюгаты, содержащие в качестве спейсера остатки биоактивных дикарбоновых кислот (янтарной, малеиновой, фталевой) – модифицированные аналоги ГК. Осуществлен синтез модельных тритерпеновых гликозидов – аналогов ГК, содержащих остатки нейтральных сахаров.

Среди новых производных и модифицированных аналогов ГК найдены перспективные иммуномодуляторы, противоязвенные и противовирусные агенты, в том числе ингибиторы ВИЧ-1 и вируса простого герпеса HSV-1.

АНТИСЕПТИЧЕСКАЯ И АНТИДОТНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИЭТИЛИДЕНБИФОСФОНАТА ПОЛИГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА

Л.М. Антоник, Н.П. Баркова, А.Г. Хабибулина

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН

Чрезвычайно острой в мире, а особенно в нашей стране, является проблема борьбы с гнойными воспалительными процессами в связи с

широким распространением лекарственно устойчивых форм бактерий, ухудшением санитарно-эпизоотической обстановки в стране, изменением устойчивости и агрессивности микроорганизмов. Синтез и использование безвредных антисептиков в нужных дозировках и формах является необходимым условием для борьбы с инфекциями. Такими биоцидными свойствами обладают соединения класса полигуанидинов. К ним относится известный препарат хлоргексидин биглюконат (ХГБ) и соли полигексаметиленгуанидинов (ПГМГ).

Нами получен новый препарат гидроксиэтилиденбифосфонат ПГМГ (ГФПГ), который представляет собой соль ПГМГ и 1-гидроксиэтиленбис-фосфорной кислоты (ксидифон).

Исследование противомикробной активности ГФПГ проводили на бактериологическом комплексе I Autosceptor I, концентрация препарата изменилась от 2 до 0,00136%, плотность взвеси тест-культур бактерий составила 10^{10} КОЕ/мл. Учет роста колоний бактерий на плотных питательных средах проводили через 42–48 часов инкубации при 37°C. Токсические исследования проведены на крысах, морских свинках и кроликах в соответствии с требованиями Фармкомитета и системы GLP. При изучении антидотных свойств ГФПГ животным однократно вводили двухлористую ртуть в дозе 1/10 от максимальной переносимой, что составило в пересчете на металл 0,4 мг/кг. Раствор ГФПГ вводили внутривентрикулярно в течение двух недель после затравок ртутью в 15 и 120 от DL_{50}^{Peros} (400 и 100 мг на одно животное). Содержание ртути определяли в моче, ткани печени и почек животных.

При исследовании антибактериальной активности ГФПГ установлено, что бактериологическое действие его в 2–9 раз сильнее в сравнении с ХГБ. Водные растворы уничтожают вегетативные формы бактерий, липофильные вирусы и патогенную микрофлору при минимальной биологической концентрации 0,5–19,0 мкг/л. ГФПГ как антисептик в фармакологическом смысле избирательно токсичен и является ядом по отношению к микроорганизмам. Для теплокровных животных и человека он малотоксичен и относится к IV классу опасности (среднесмертельная доза 13700 и DL_{50}^{Peros} 2200 мг/кг).

Введение растворов ГФПГ крысам приводило к увеличению содержания ртути в моче, к выделению металла из организма в среднем на 52%. Уровень содержания металла во внутренних органах животных уменьшался: в ткани печени на 43%, а в почках на 77,5%. Полученные данные свидетельствуют о антидотных свойствах ГФПГ.

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ, АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ, АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ ПОЛИКОМПЛЕКСЫ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

А.Г. Хабибулина¹, Л.М. Антоник¹, В.А. Лопырев¹, Т.В. Фадеева²

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН

*² Центр реконструктивной и восстановительной хирургии
ВСНЦ СО РАМН, г. Иркутск*

В настоящее время наблюдается повышенный интерес исследователей к созданию новых полимерных форм лекарственных препаратов комплексного характера. Известно применение полиакриловой кислоты (ПАК) для остановки кровотечения и показано, что гемостатический эффект кислоты тем выше, чем больше ее молекулярная масса [1]. В практической медицине кровотечения очень часто осложняются инфекционными заражениями и сопровождаются болевыми ощущениями. В этой связи создание кровоостанавливающих препаратов, обладающих одновременно антисептическими или анестезирующими свойствами, весьма важно и актуально.

Нами синтезированы комплексы ПАК с известным антисептиком – диоксидином, взаимодействие которых осуществляется за счет образования водородных связей. Исследование антибактериальной активности 2% водного раствора комплекса проведено на штаммах микроорганизмов *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* при микробных нагрузках 1000 клеток в 1 мл тиогликолевой среде или среде Сабура. Установлен, что он активен в отношении грамм-отрицательной микрофлоры. Гемостатическое действие комплекса исследовалось на кожно-мышечных, резаных ранах; резаных ранах селезенки и печени 15 животных (белые крысы-самцы). Установлено, что остановка кровотечения наблюдается во всех случаях в течение 7–10 минут.

Широко известны антисептики: новокаин, лидокаин, тримекаин и т.п., представляющие собой комплексы с минеральными кислотами. При замещении этих кислот в соединениях на полиакриловую кислоту получены полимерные комплексы, обладающие выраженным суммарным обезболивающим и кровоостанавливающим действием. Полученные комплексы по сравнению с известными анестетиками обладают гемостатическими свойствами и проявляют устойчивый обезболивающий эффект.

Кроме того, нами получен новый полимерный комплекс, обладающий одновременно гемостатическими, антисептическими и анестезирующими свойствами на основе ПАК, диоксидина и новокаина (лидокаина, тримекаина и т.п.).

Полученные комплексы хорошо растворимы в воде, не имеют запаха и не вызывают аллергии. LD₅₀ составляет > 3000 мг/кг, что позволяет отнести их к относительно безвредным веществам. Они могут использоваться в стоматологии, хирургии, гинекологии, урологии, полевой хирургии и других областях медицины.

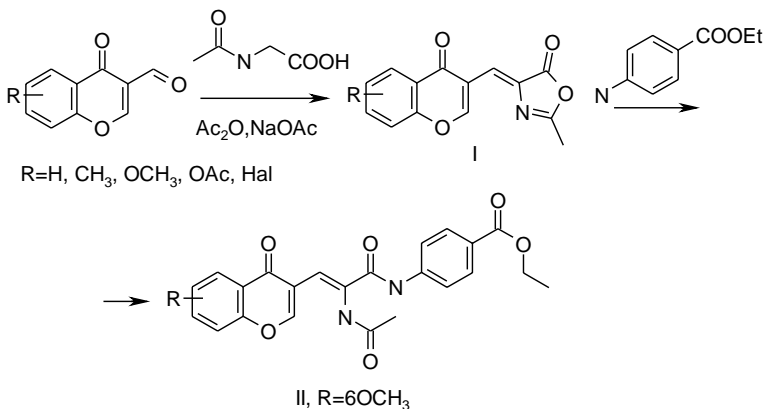
1. Воронков М. Г., Антоник Л. М., Фадеева Т. В. и др. Хим.-фарм. ж. 2002. Т. 36. № 2. С.27.

АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4-[1-(6-МЕТОКСИ-4-ОКСО-4Н-3-ХРОМЕНИЛ)МЕТИЛИДЕН]-2- МЕТИЛ-4,5-ДИГИДРО-1,3-ОКСАЗОЛ-5-ОНА

В.А. Тускаев, Э.Т. Оганесян

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

В продолжение поиска антиаллергических соединений в ряду производных 3-(хромон-3-ил)-акриловой кислоты нами синтезированы хромо-нилоксазолон-ы (I). Соединения получены конденсацией замещенных 3-формилхромонов с N-ацетилглицином; структура подтверждена данными ИК- и ПМР-спектроскопии.



На модели реакции пассивной кожной анафилаксии установлено, что активность 6-метокси-I достоверно превосходит препараты сравнения – диазолин и кромолин-натрий и близкий структурный аналог – 3-(6-метоксихромон-3-ил)-хромон-3-акриловую кислоту.

Дальнейшего увеличения активности можно добиться получением на основе хромонилоксазолонов (I) амидов 2-ацетиламино-3-(хромон-3-ил)-акриловых кислот (II).

Хромонилоксазолоны (I) представляют интерес как исходные соединения для получения кето- и аминокислот хромонового ряда.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(2-ГИДРОКСИ-3,5-ДИТРЕТБУТИЛБЕНЗОИЛ)-ХРОМОНА

В.А. Тускаев¹, Ф.Ф. Цгоева²

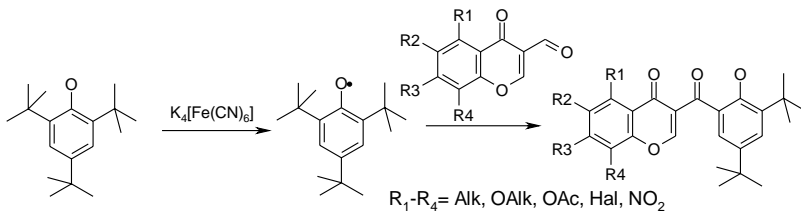
¹ *Пятигорская государственная фармацевтическая академия*

² *Северо-Осетинский государственный университет*

Одной из причин интереса фармакологов к флавоноидам является способность этих соединений модулировать процессы перекисного окисления липидов. Введение фрагмента пространственно-затрудненного фенола (ПЗФ) в ядро бенз-γ-пирона должно облегчить взаимодействие с активными формами кислорода.

Описанные в литературе флавоноиды с фрагментами ПЗФ синтезированы традиционными для этого класса соединений методами. Целью нашей работы является поиск новых путей синтеза 3-(2-гидрокси-3,5-дитретбутилбензоил)-хромона, на основе которого становится возможным получение трет-бутилированных гидроксифлавоноидов разнообразной структуры.

Окисление три-третбутилфенола гексацианоферратом калия в основной среде приводит к получению стабильного свободного радикала, его взаимодействием с замещенными 3-формилхромонами получены целевые соединения- 3-(2-гидрокси-3,5-дитретбутил-бензоил)-хромоны:



Интерпретация результатов ПМР-спектроскопии синтезированных соединений не противоречит предлагаемым структурам.

Прогноз спектра фармакологической активности, проведенный с помощью программы PASS 4.2, для всей группы соединений показал высокую вероятность ($P_a > 0,6$; $P_i < 0,03$) проявления противовоспалительной, противорадикальной, антиоксидантной, радиопротекторной, антисклеротической, противоишемической активностей.

Проводится фармакологический скрининг синтезированных соединений.

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЛИНКОМИЦИНА С АРОМАТИЧЕСКИМИ НИТРОПРОИЗВОДНЫМИ

В.Н. Майстренко, В.Н. Гусаков, Т.Я. Гадомский

Баширский государственный университет, г. Уфа

Настоящая работа посвящена поиску новых классов открытоцепных макромолекул, способных проявлять себя как молекулы-«хозяева» при образовании комплексов, изучению состава, устойчивости и термодинамических параметров образования молекулярных комплексов ряда ароматических нитросоединений.

Молекула линкомицина содержит такие структурные единицы, как пиранозидное кольцо с тремя гидроксо-группами и пиролидиновый гетероцикл, способные к образованию водородных связей, соединенные вторичным атомом углерода и аминогруппой со вторичным атомом азота, которые обеспечивают ей достаточную конформационную подвижность. Благодаря особенностям структуры молекула линкомицина образует псевдополость, в которую могут входить «гостевые» молекулы, подходящие по размерам и строению.

Стехиометрический состав образующихся в растворе комплексов устанавливали методом изолярических серий. Графики соответствующих зависимостей отвечают комплексам стехиометрического состава – нитропроизводное: линкомицин = 2:1. Для расчета констант образования комплексов использовали метод молярных отношений. Термодинамические параметры реакций образования комплексов были вычислены по уравнению изотермы Вант-Гоффа в интервале температур $15^\circ \pm 40^\circ \text{C}$ (табл. 1).

Изменение энтальпии при образовании комплексов имеет положительный знак и не благоприятствует образованию комплексов. Устойчивости комплексов способствует положительный энтропийный эффект. Это явление, по-видимому, связано с перестройкой гидратной сферы участвующих в реакции частиц. Вследствие больших размеров максимальное связывание достигается за счет конформационной перестройки подвижных частей молекулы-«хозяина» – линкомицина, которая в ходе комплексообразования претерпевает ряд изменений, приводящих к изменению структуры. Этот процесс сопровождается «выталкиванием» молекул воды из гидратной оболочки, место которых занимает «гость», что и приводит к возрастанию энтропии. Меньшая эндотермичность образования комплексов *n*-нитроанилина с линкомицином обусловлена большей электронодонорной способностью атома азота -NH₂-группы, за счет которой образуются водородные связи. Кроме того, необходимо учесть способность аминного азота к протонизации в кислых средах, что также способствует повышению устойчивости образующихся комплексов.

Т а б л и ц а

Термодинамические параметры реакций комплексообразования линкомицина с нитропроизводными, 25°C, pH 2,05, 10% C₂H₅OH*

Вещество	β_1^{**} , л/моль	$-\Delta G^\circ$, кДж/моль	ΔH° , кДж/моль	ΔS° , Дж/моль
<i>n</i> -нитроанилин	900	16,9	2,7 ± 0,8	65,7 ± 5,8
<i>n</i> -оксиметилнитробензол	540	15,6	15,7 ± 1,6	105,0 ± 8,0
<i>n</i> -нитрофенол	1590	18,2	4,5 ± 0,5	76,2 ± 6,2

* Термодинамические данные рассчитаны для комплексов состава 1:1.

** Погрешность определения не превышала 10%.

СПЕКТРОСКОПИЯ БЕТУЛИНОВОЙ И 3-КЕТОБЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТ

В.Н. Гусаков, Т.Я. Гадомский, И.Е. Алехина

Баширский государственный университет, г.Уфа

Проведено спектроскопическое исследование в видимой и УФ-области спектра бетулиновой, 3-кетобетулиновой кислот и их молекулярных комплексов «молекулами-гостями», в качестве которых были использо-

ваны *орто*-аминофенол и амидопирин (1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламино-пиразолон-5). Исследование проводилось в кислотном (0,1 моль/дм³ HClO₄) водно-этанольном растворе (75% C₂H₅OH) с pH=1,04 при 20°C. Установлено, что спектр бетулиновой кислоты имеет максимум поглощения при 205 нм, который смещается до 210 нм в присутствии орто-аминофенола и амидопирина.

Таблица 1

Характеристики взаимодействующих молекул при 20°C

«Хозяин»	λ_{\max} , нм	ϵ , л/моль.см	«Гость»	λ_{\max} , нм	ϵ , л/моль.см
Бетулиновая кислота	205	5640	амидопирин	210	11200
3-кетобетулиновая кислота	200	5380	о-аминофенол	215	5340

Таблица 2

Характеристики молекулярных комплексов при 20°C

«Хозяин»	«Гость»	$K \times 10^4$, л/моль	lgK	ϵ , л/моль.см	λ_{\max} , нм
Бетулиновая кислота	Амидопирин	$31,7 \pm 4,4$	5,50	39540	210
	о-аминофенол	$23,0 \pm 3,1$	5,36	15140	210
3-кетобетулиновая кислота	Амидопирин	$5,4 \pm 0,7$	4,73	29240	205
	о-аминофенол	$3,8 \pm 0,5$	4,58	25380	205

Спектры поглощения «молекул-хозяев» и комплексов имеют максимумы при 200–220 нм. Стехиометрический состав всех молекулярных комплексов был определен по поглощению изомолярной серии растворов при 205 нм и соответствует мольному отношению 1:1. Для определения констант образования комплексов был использован метод молярных отношений при постоянной концентрации «молекулы-гостя». На основании уравнений материального баланса и экспериментальных данных итерационным методом рассчитаны константы образования молекулярных комплексов. Полученные данные и коэффициенты молярного поглощения комплексов при 205 нм приведены в таблице 1.

ТЕРМОДИНАМИКА МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АРОМАТИЧЕСКИМИ НИТРОПРОИЗВОДНЫМИ

В.Н. Майстренко, В.Н. Гусаков, Т.Я. Гадомский

Башкирский государственный университет, г.Уфа

β -Глицирризиновая кислота (β -ГК) – соединение ряда тритерпеноидных гликозидов ($C_{42}H_{59}O_{16}H_3$), состоящая из гликозидной (глюкуроновая кислота) и агликоновой (глицеритиновая кислота) частей, содержится в растительном сырье, выделяется из корня солодки голой (*Glyzyrrhiza glabra* L.). Установлено, что β -ГК, вследствие конформационной подвижности, способна образовывать псевдополости и присоединять молекулу-«гостя» с образованием молекулярных комплексов.

Стехиометрический состав комплексов с ароматическими нитропроизводными установлен методом изомолярных серий. Термодинамические параметры реакций комплексообразования рассчитаны по уравнению Вант-Гоффа (табл. 1).

Установлено, что величины изменения энтальпии для реакций комплексообразования имеют значения, характерные для водородной связи. С этим же очевидно связана и меньшая устойчивость комплексов в щелочных растворах, где карбоксильные группы β -ГК полностью диссоциированы. Значительное изменение ΔH° при образовании комплексов с *пара*-нитрофенолом и *пара*-нитроанилином, по-видимому, связано со способностью электронодонорных атомов кислорода в гидроксиде и азота аминной группы образовывать достаточно прочные водородные связи. Кроме того, необходимо учесть возможность их протонизации в кислых средах, что приводит к несколько большему вкладу ионной составляющей в тепловой эффект реакции. Для молекулярных комплексов β -ГК с ароматическими нитропроизводными обнаружена линейная зависимость между энтальпией образования и константой Гамета заместителя (σ_R) в нитропроизводном.

$$\Delta H^\circ = 46,391 \times \sigma_R - 69,278$$

Обнаружены линейные зависимости изменения энтальпии от изменения энтропии образования комплексов β -ГК, что указывает на наличие термодинамического компенсационного эффекта.

$$\Delta H^\circ = 0,329 \times \Delta S^\circ - 28,382.$$

Следовательно, комплексы ароматических нитропроизводных с β -ГК образуются по единому механизму с участием связей, родственных по своей природе.

Таблица

Термодинамические параметры реакций комплексообразования β -ГК с нитропроизводными, 25°C, pH 2,05, 10% $C_2H_5OH^*$

Вещество	$\lg \beta_1^*$	$-\Delta G^\circ$, кДж/моль	$-\Delta H^\circ$, кДж/моль	ΔS° , Дж/моль
<i>n</i> -нитрофенол	6,40	36,8	85 ± 14	$-161,9 \pm 2,3$
<i>n</i> -нитробензойная кислота	5,69	32,0	49 ± 14	$-57,0 \pm 2,1$
<i>n</i> -нитроанилин	5,66	32,0	94 ± 20	$-208,2 \pm 6,3$
<i>n</i> -хлорнитробензол	5,42	30,8	57 ± 12	$-87,8 \pm 2,2$
<i>o</i> -нитробензойная кислота	5,24	30,2	$37,1 \pm 5,9$	$-23,1 \pm 1,6$

* Термодинамические данные рассчитаны для комплексов состава 1:1.

ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЛЬЦИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ РЕАГЕНТАМИ АРСЕНАЗО-I И АРСЕНАЗО-II

*С.В. Сапельникова, Е.С. Кручкова, Ф.Х. Кудашева,
И.В. Бердникова, Г.Б. Боголюк, В.М. Пухова, С.Х. Нафикова*

*Башкирский государственный университет, г. Уфа,
e-mail: KudashevaFH@bsu.bashedu.ru*

Известно, что кальций является одним из важных компонентов живой материи, он присутствует в сыворотке крови в разных формах. Физиологические функции его многообразны, поэтому нарушение обмена кальция лежит в основе патогенеза самых разных заболеваний. Имеется много методов определения кальция в биологических субстратах, наиболее доступным является спектрофотометрический метод. В крупных базовых лабораториях применяются дорогостоящие анализаторы крови, производимые за рубежом, в других лабораториях анализы проводятся на фотоколориметрах или спектрофотометрах.

Значительный интерес для определения кальция представляют реагенты группы арсеназо, предложенные отечественными учеными. Однако не все из этих реагентов вошли в практику клинических лабораторий для определения кальция в сыворотке крови, хотя они выпускаются отечественной промышленностью и доступны для массовых анализов. В настоящей работе проведено фотометрическое определение кальция в сыворотке крови реагентами группы арсеназо. Сыворотку крови для анализа готовили по известной методике, арсеназо-I и II подвергали дополнительной очистке. В качестве альтернативного метода определения кальция в сыворотке крови использовали анализатор фирмы «Kone Supra».

Изучены спектры поглощения реагентов и комплексов кальция. Установлено, что исследуемые реагенты подчиняются основному закону поглощения в широком интервале концентраций кальция (0-50 мкг/25 мл.).

Показано, что магний, присутствующий в сыворотке крови, практически не влияет на определение кальция при использовании реагентов арсеназо-I и арсеназо-II.

Разработанные экспрессные методики апробированы на восьми сыворотках крови человека и контрольной сыворотке крови фирмы «Human». Используемые реагенты характеризуются высокой воспроизводимостью и правильностью, что позволяет рекомендовать их в качестве фотометрического реагента для определения кальция в сыворотке крови человека и сельскохозяйственных животных.

МЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ ИЗ БИОМАССЫ ЛИСТВЕННИЦЫ

***В.А.Бабкин, Л.А.Остроухова, Н.В.Иванова, Е.Н.Медведева,
С.З.Иванова, Ю.А.Малков, Т.Е.Федорова***

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
e-mail: babkin@irioch.irk.ru*

Глубокая химическая переработка древесины и коры лиственницы позволяет получить ряд практически значимых продуктов для медицины и сельского хозяйства. На основе флавоноидов, выделяемых из древесины лиственницы, создан медицинский препарат Диквертин, содержащий более 90% дигидрокверцетина. Препарат обладает свойствами мощного

природного антиоксиданта, проявляет также капилляропротекторную, противовоспалительную, гастро-, гепато- и радиозащитную активность. Диквертин вместе с экстрактом шиповника входит в состав биологически активной добавки (БАД) к пище Сибларин. Сибларин не только обладает всеми свойствами двух компонентов, входящих в его состав (витамины С и Р), но и благодаря их взаимно усиливающему действию дает больший терапевтический эффект.

Разработана технология получения природного полисахарида арабиногалактана (АГ), содержание которого в древесине лиственницы достигает 20% и более. АГ проявляет иммуностимулирующую активность и является растворимым пребиотическим волокном, что позволяет создавать на его основе весьма перспективные биологически активные добавки к пище. На основе АГ разрабатывается новая БАД Фибролар, повышающая защитные функции организма и способствующая сохранению в здоровом состоянии желудочно-кишечного тракта.

Разработана технология выделения нового биологически активного комплекса из коры лиственницы, который при предварительном тестировании проявил антиоксидантную активность в 1,5 раза выше, чем дигидрокверцетин. При изучении химического состава комплекса идентифицированы оксibenзойные и оксикоричные феноло кислоты флавоноиды, олигомерные и полимерные проантоцианидины. На основе антиоксидантного комплекса из коры разработана новая БАД Пикнолар. Фармакологическими исследованиями установлено, что Пикнолар значительно увеличивает резервы системы антиоксидантной защиты организма, обладает выраженной капилляроукрепляющей активностью, высоким гастро- и гепатозащитным эффектом.

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛАГЛИЗИНА

А.О. Брызгалов, Е.Б. Бубнова, Ю.А. Ганенко, Т.Г. Толстикова

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

Алаглизин – это антиаритмический агент, действующей частью которого является стабильный молекулярный комплекс глицирризиновой кислоты (ГК) с лаппаконитином.

Целью данной работы было исследование антиаритмической активности алаглизина на фоне хлорид кальциевой (CaCl_2) и гидрохлорид ад-

реналиновой (АГ) моделях аритмий. Также производилось тестирование самого препарата на токсичность. Опыты проводили на наркотизированных половозрелых крысах самцах массой 190–220 г. Изучение эффективности агента изучали в дозах 0,125 мг/кг и 0,250 мг/кг. Аритмия вызывалась путем однократного введения в бедренную вену 10% раствора CaCl_2 250 мг/кг или адреналина 0,3 мг/кг. На протяжении всего эксперимента записывалась ЭКГ во втором стандартном отведении. Использовались модели предварительного введения алаглизина, а также введение алаглизина на фоне вызванной аритмии.

При исследовании действия алаглизина на CaCl_2 аритмию было установлено, что при предварительном введении алаглизина в дозе 0,250 мг/кг у 44% животных наблюдалась блокада вызванной аритмии, а у 56% – летальный исход, в дозе 0,125 мг/кг – 100% летальный исход. Алаглизин в дозах 0,250 мг/кг и 0,125 мг/кг после введения CaCl_2 вызывал снятие уже развившейся аритмии у 20% и 45% животных соответственно. На АГ модели при предварительном введении алаглизина в дозах 0,125 мг/кг и 0,250 мг/кг в 100% случаях показатели ЭКГ вернулись к норме, при введении агента после АГ – 100% летальный исход.

Таким образом, алаглизин является менее токсичным веществом, чем его ранее изученный аналог алапинин (имеет токсичность 70 мг/кг, тогда как алапинин 6 мг/кг). Установлено, что концентрация действующего фармокона в комплексе алаглизина в 7 раз меньше, чем у алапинина. Также получено, что данный агент при CaCl_2 аритмии имеет дозозависимый эффект. В дозе 0,250 мг/кг алаглизин проявляет более выраженное профилактическое действие на обеих моделях, а в дозе 0,125 мг/кг – купирует развитие CaCl_2 аритмии.

ВЛИЯНИЕ ФЛУОГЛИЗИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ МЫШЕЙ С ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫМ СТАТУСОМ

*Д.Ф. Августинович¹, И.Л. Коваленко¹, И.В. Сорокина²,
Т.Г. Толстикова², А.Г. Толстиков²*

¹ Институт цитологии и генетики,

² Институт органической химии СО РАН, Новосибирск

В работе были исследованы эффекты вновь синтезированного в НИОХ СО РАН химического агента флуоглизина, представляющего ком-

плекс известного антидепрессанта флуоксетина и глицирризиновой кислоты (в сравнительном анализе с флуоксетином). Использовали мышей, у которых развивается депрессивно-подобное состояние при поражениях в межсамцовых конфронтациях и постоянном проживании в сенсорном контакте с агрессором. Особей с поражениями (жертв), которым перорально 14 дней (5–20 день конфронтаций) вводили вещества (флуоглизин, флуоксетин и растворитель), сравнивали с интактными мышами (контроль). В плазме крови мышей определяли содержание глюкозы (Гл), общего белка (ОБ), холестерина (Х), малонового диальдегида (МДА), активность пероксидазы (ПОД), каталазы (КАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ).

Превентивное введение флуоглизина, аналогично флуоксетину, предотвращает снижение Гл в крови жертв и достоверно снижает увеличенную на фоне межсамцовых конфронтаций активность ЛДГ до значения у интактных мышей. Установлены однонаправленные эффекты флуоглизина и флуоксетина на активность КАТ, ПОД и содержание МДА. Существенного влияния флуоглизина на ОБ, Х и АлАТ не обнаружено. Таким образом, полученные в данных условиях эксперимента результаты свидетельствуют о положительных эффектах флуоглизина на биохимические показатели крови, которые аналогичны эффектам флуоксетина.

Работа поддержана Интеграционной программой СО РАН (№ 146).

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ И БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕТРАГИДРОФУРАНОЛА-3

В.С. Авдеенко, Г.Р. Талипова, Н.Н. Александров, Р.Ф. Талипов

Башкирский государственный университет, г. Уфа

Изучение анальгезирующего действия тетрагидрофуранола-3 проводили методом инфльтрационной анестезии по А.В.Вишневскому. В опытах использовали 0,5%; 1%; 2,5% и 5%-ный растворы на стерильной дистиллированной воде на 28 собаках разных пород, 17 кошках при проведении хирургических операций (новообразование, грыжесечение, акрутация хвоста, купирование ушей, овариоэктомия, экстирпация и ампутация матки, кесарево сечение, удаление третьего века, остеосинтез при переломе конечностей), а также 35 баранах цыгайской породы при подготовке пробников (вазоэктомия).

В результате проведенных исследований установили, что оптимальной концентрацией тетрагидрофуранола-3 является 2,5%-ный. После введения раствора указанной концентрации потеря местной болевой чувствительности наступала в течении первых 10–15 минут. При этом местноанестезирующий эффект был выражен четко. Чувствительность восстанавливалась через 30–35 минут после анестезии. При наблюдении за животными через 12, 18, 24 часа отмечается незначительный след места введения препарата. Однако воспалительной реакции, отеков, некроза тканей не наблюдалось.

Все операции, проведенные с применением 2,5%-ного раствора тетрагидрофуранола-3, прошли успешно с выздоровлением животных.

При проведении проводниковой анестезии использовали тетрагидрофуранол-3 в тех же концентрациях (0,5; 1; 2,5; 5%). В опыте участвовало 25 коров, больных маститом (блокада промежностного нерва по Д.Д. Логвинову), и 12 коров, больных субклиническим эндометритом (эпидуральная анестезия). Введение препарата осуществляли согласно техники выполнения блокад с соблюдением правил асептики и антисептики.

В результате испытаний установлено, что тетрагидрофуранол-3 не обладает выраженным анальгезирующим действием на периферическую нервную систему животного в изучаемых концентрациях.

Изучение действия различных концентраций раствора тетрагидрофуранола-3 при лечении ран различного происхождения осуществляли на 13 головах крупного рогатого скота (раны вульвы, молочной железы, венгина копытец), 9-ти головах свиней и 4-х лошадей (механические повреждения кожного покрова). Установлено, что тетрагидрофуранол-3 в концентрациях 5% и 2,5% способствовал более быстрому заживлению ран и выздоровлению животных по сравнению с традиционными методами лечения в среднем на 3–5 дней.

Изучение антисептических свойств тетрагидрофуранола-3 проводили в двух сериях опытов на различных микробных группах. В первой серии опытов изучали действие препарата на рост сальмонелл, протей и стрептококков. Установлено, что 100% и 50%-ные растворы тетрагидрофуранола-3 подавляют рост вышеназванных микробных групп, а 5%-ный раствор препарата в слабой степени задерживал их размножение; 2,5% и 1%-ные растворы не обладают выраженным антисептическим действием.

Исследовалась также совместимость тетрагидрофуранола-3 с некоторыми антибиотиками. Установлено, что 5% и 2,5%-ные растворы препарата усиливали действие канамицина, гентамицина, неомицина, лево-

мицетина и полимиксина на сальмонелл, протей, псевдомон и стрептококков на 19–27%.

Таким образом, тетрагидрофуранол в 100% и 50% концентрации обладает выраженным антисептическим действием на микроорганизмы, а в 5% и 2,5% концентрации усиливает действие антибиотиков.

(+)-4 α -АЦЕТИЛ-2-КАРЕН В СИНТЕЗЕ ХИРАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОЭТАНОЛАМИНА

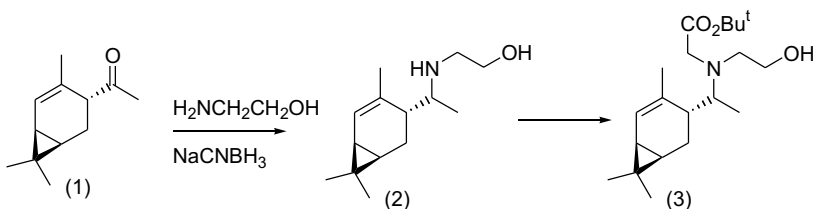
**Ф.З. Макаев¹, Л. Бец¹, Л. Влад¹, С.И. Погребной¹,
Ф.З. Галин², В.Г. Касрадзе²**

¹ *Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmasev@mail.md*

² *Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН, Уфа*

Общеизвестно, что пространственное строение хирального вещества существенно влияет на его биологическую активность. Среди производных этаноламина особое место занимают оптически активные соединения, используемые в качестве фармакологических препаратов [1].

Целью данной работы был синтез вторичных и третичных аминов (2) и (3).



Аминоалкилирование кетона (1) моноэтаноломином в присутствии NaCNBH_3 ведет к аминспирту (2), переведенному при участии трет-бутилового эфира монобромуксусной кислоты в амин (3).

Литература

1. *Энциклопедия лекарств*. Под ред. Ю.Ф. Крылова. М.: РЛС, 2001.

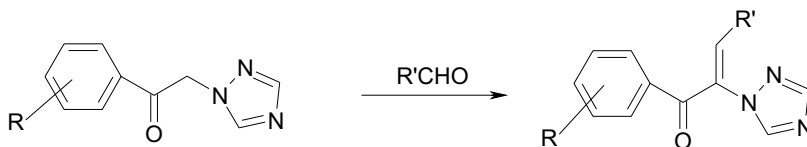
ЗАМЕЩЕННЫЕ N-ВИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛЫ

Сообщение 2*

Ф.З. Макаев, Е.П. Стынгач, С.И. Погребной

Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmacaev@mail.md

В продолжение наших исследований [1], направленных на поиск новых соединений с потенциальной фунгицидной активностью нами синтезированы новые замещенные 1,3-диарил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-2-пропены (2), получаемые при взаимодействии замещенных арил-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил) кетонов (1) с замещенными ароматическими и гетероциклическими альдегидами в условиях реакции Кневенагеля.



R=C₆H₅; n-Cl-C₆H₄; n-CH₃C₆H₄; 2,4-Cl₂C₆H₃

R'=n-F-C₆H₄; n-Cl-C₆H₄; n-MeO-C₆H₄; m-NO₂-C₆H₄;

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа ИК и ПМР спектров.

* Сообщение 1. Стынгач Е.П., Макаев Ф.З. и др. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Под ред. В.Г. Карцева, Г.А. Толстикова. М.: Иридиум-Пресс, 2001. Т. 2. С. 294.

Литература

1. Криммер М.З., Стынгач Е.П. и др. Журнал орг. химии. Т.29, 134, (1993).

**РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН,
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ПРОИЗВОДНЫХ 1Н-ИНДОЛ-2,3-ДИОНОВ**

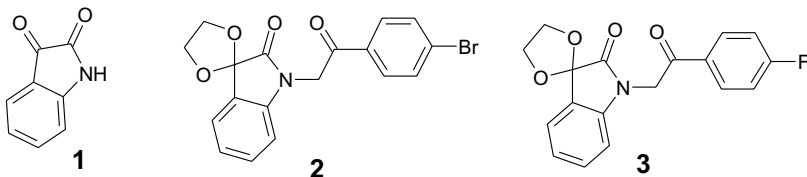
**Ф.З.Макаев¹, Е.П.Стынгач¹, Л.А.Влад¹, С.И.Погребной¹,
В.В.Поройков², А.Лагунин²,
Т.А.Воронина³, Г.М.Молодавкин³, Т.Л.Гарибова³**

¹ *Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmасаev@mail.md*

² *Институт биомедицинской химии РАМН, Москва*

³ *Институт фармакологии РАМН, Москва*

Использование компьютерных программ PASS* для прогнозирования различных видов био-активности широко известно [1]. Предметом данного сообщения являются результаты расчетов биологической активности (противосудорожная, анксиолитическая, стимулирование умственной деятельности), синтеза и тестирования кеталей (2) и (3) – производных (1Н-индол-2,3-дионов) (1) в поиске новых психотропных веществ.



*. PASS: *Prediction of Activity Spectra for Substances*. Available from:
URL: <http://www.ibmh.msk.su/PASS>.

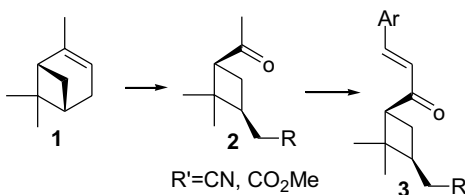
Работа выполнена при финансовой поддержке проекта INTAS (grant 2000–0711).

(-)- α -ПИНЕН В СИНТЕЗЕ НОВЫХ α,β -НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ф.З. Макаев, О.М. Радул, Л.А. Влад, С.И. Погребной, А.П. Гудима

*Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmacaev@mail.md*

Обширный класс природных терпеноидов изо дня в день активно пополняется метаболитами растительного, микробного и животного происхождения, структурные аналоги которых могут представлять отдельный интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений. Одним из вариантов приготовления названных аналогов может выступить использование реакции альдольно-кетоновой конденсации на основе оптически активных метилкетонов структуры (2), легко получаемых из (-)- α -пинена (1).



Осуществлен синтез соединений (3) взаимодействием продуктов (2) с замещенными бензальдегидами, в присутствии каталитических количеств вторичных аминов или NaOH, при проведении реакции в полярных растворителях (MeOH, EtOH, n-PrOH, n-BuOH и / или вода).

НОВЫЙ СИНТЕЗ 6-БРОМ-2-ПИРИДОНА

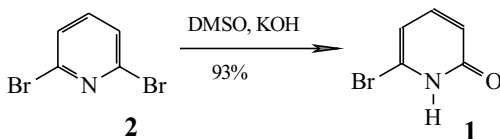
Ф.З. Макаев, Г.Г. Русу, С.И. Погребной

*Институт химии АН Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmacaev@mail.md*

Широкое распространение производных пиридина в природе, имеющих первостепенную важность для живых систем, а также использование соединений данного класса в качестве лекарственных препаратов,

неэкстрагируемых из природного сырья, по-прежнему является стимулом в развитии новых методов синтеза как известных, так и новых производных пиридина.

Предметом данного сообщения является эффективный синтез 6-бром-2-пиридона **1** из 2,6-дибромпиридина **2**.



Установлено, что обработка дибромидом **2** смесью ДМСО/КОН проходит специфично с образованием целевого продукта **1** (выход 93%).

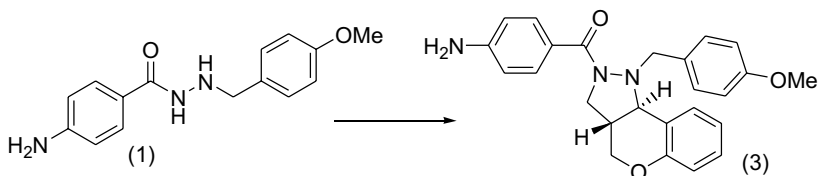
СИНТЕЗ НОВЫХ ПИРОЗОЛОВ

**Ф.З. Макаев, А. Кобан, Е.П. Стынгач,
С.И. Погребной, И.Н. Штербец**

*Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmacaev@mail.md*

Производные пиразола нашли широкое применение в медицинской практике. Отдельный интерес могут представлять полициклические соединения, имеющие в своем составе пиразольный фрагмент.

Нами установлено, что N-бензил-N'-(п-аминофенил)-гидразин (1) и о-аллилоксибензальдегид (2) могут в одну стадию трансформированы в *транс*-аннелированный гексагидро[1]бензопирано[4,3-с]пиразол (3), представляющий интерес в качестве биоактивной субстанции.



В докладе обсуждаются регио-, стереоспецифичность процесса и условия проведения реакции.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта MRDA - CRDF (MC2-3007).

СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ 4-(1-ОКСИЭТИЛ)-3,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[4.1.0]ГЕПТ-3-ЕНА

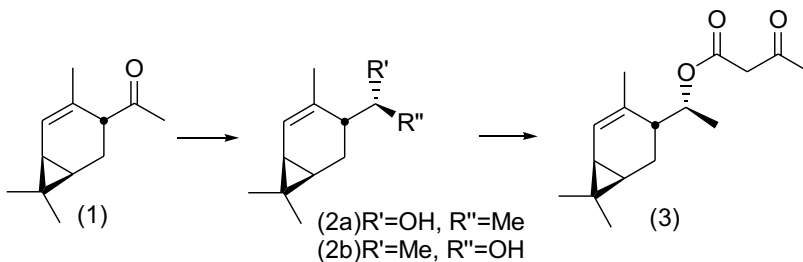
Сообщение 1

**Ф.З. Макаев¹, Л. Бец¹, Л. Влад¹, С.И. Погребной¹,
Ф.З. Галин², В. Касрадзе²**

¹ *Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmacaev@mail.md*

² *Институт органической химии Уфимского
научного центра РАН, Уфа*

В литературе описан лишь один синтез 4-(1-оксиэтил)-3,7,7-триметилбицикло[4.1.0]-гепт-3-ена (2а) гидрированием 4α-ацетил-2-карена (1) над никелевым катализатором [1]. Нами установлено, что данное соединение образуется также и при восстановлении кетона (1) NaBH_4 в MeOH в противоположность данным других авторов [2], сообщивших о формировании только изомерного продукта (2б).



Синтез эфира (3) – потенциального предшественника оптически активных урацилов осуществлен переэтерификацией ацетоуксусного эфира спиртом (2а) с выходом не более 51%. Наилучший выход (98%) эфира (3) был достигнут при взаимодействии спирта (2а) с дикетеном.

Литература

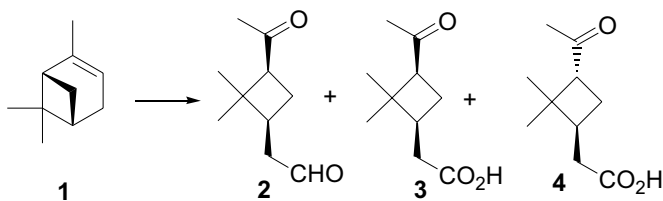
1. *M.Muhlstadt, P.Richter. Chem.Ber.100, 1892–1897 (1967).*
2. *L.N.Misra, M.C.Nigam. Indian J.Chem. V20B, 282–285 (1982).*

ОЗОНИРОВАНИЕ(-)- α -ПИНЕНА В СМЕСИ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Py}$

Ф.З. Макаев, А.П. Гудима, Л.А. Влад, С.И. Погребной

*Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmacaev@mail.md*

2,2-Диметил-1,3-дизамещенные циклобутаны известны в качестве структурных фрагментов половых феромонов [1, 2].



Нами исследовано озонирование (-)- α -пинена (1) в смеси хлористый метилен-пиридин при $-40 \dots 50^\circ\text{C}$. Использование 3 моль-эквивалента озона ведет к смеси кетоальдегида (2) (10%) и эпимерных кетокислот (3), (4) (общий выход 60%). Из данных анализа интегральной интенсивности пиков ПМР-спектра смеси кислот сигналов метильных протонов *гем*-диметильной группы при 0.80 0.99, 1.16, 1.30 м.д., и метилкетонной группы при 2.01 и 2.03 м.д., вытекает, что соотношение эпимеров равно 7:1. Сравнение этих данных с литературными [2] говорит о том, что в смеси преобладает вещество (3).

Литература

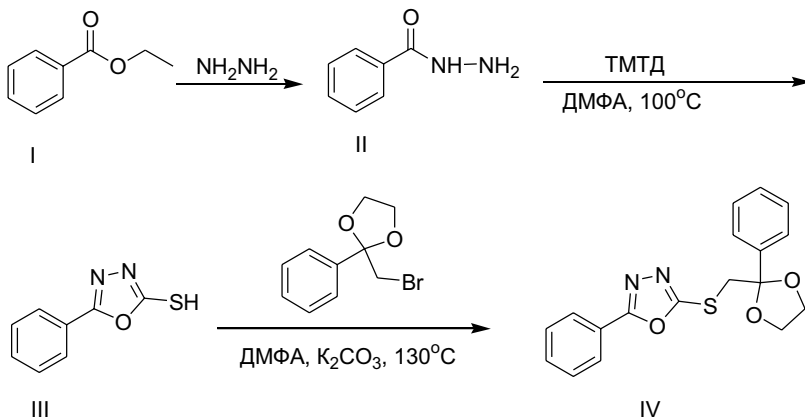
1. Ишмурастов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Толстиков Г.А. Монотерпеноиды в синтезе оптически активных феромонов. Уфа: Гилем, 1999. 99 с.
2. Wolk J.L., Goldschmidt Z. A Short Stereoselective Synthesis of (+)-cis-Planococcyll Acetate, Sex Pheromone of the Citrus Mealybug Planococcus citri (Risso). Synthesis, 1986. P. 347-348.

5-ФЕНИЛ-2-МЕРКАПТОМЕТИЛ-(2-ФЕНИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ: СИНТЕЗ И АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

Ф.З. Макаев, С.И. Погребной, Г. Русу

Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmascave@mail.md

Бензойная кислота является прекрасным материалом для приготовления практически важных веществ. Нами показано, что эфир бензойной кислоты (I), легко трансформируемый в оксадиазол (III), через гидразид (II), может быть использован в синтезе соединения (IV) по приведенной ниже схеме.



Тестирование вещества (IV) на противотуберкулезную активность, проведенное в Southern Research Institute, USA, показало 84%-ную анти-туберкулезную активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта MRDA – CRDF (MC2-3007).

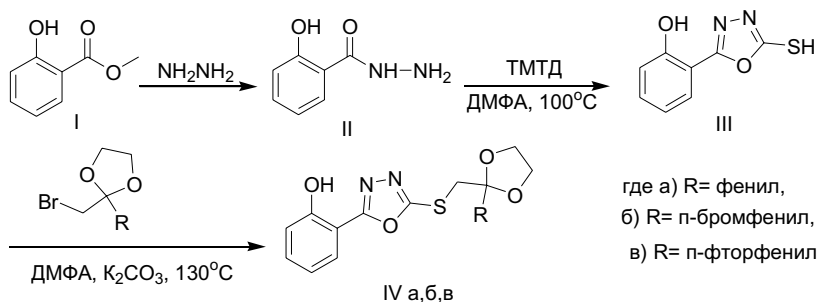
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ -5-(2-ОКСОФЕНИЛ)-2-МЕРКАПТО- 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

Ф.З. Макаев, С.И. Погребной, Г. Русу, А. Гудима

*Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmacaev@mail.md*

Салициловая кислота, 5-фенил-2-тио-1,3,4-оксадиазолы и их производные широко используются в медицинской практике.

В свете поиска веществ с антитуберкулезной активностью нами осуществлен синтез новых производных 1,3,4-оксадиазола IV а,б,в и исследована их биологическая активность.



В качестве исходного соединения был выбран метиловый эфир салициловой кислоты (I), гидрозинолиз которого привел к гидразиду (II). Последний реагирует с тетраметилтиурамдисульфидом (TMTD) в растворе ДМФА с образованием 5-(2-оксифенил)-2-тио-1,3,4-оксадиазола (III), выступившим в итоге ключевым соединением в синтезе целевых продуктов (IV а,б,в).

Исследования антитуберкулезной активности соединений (IVа,б,в), проведенных в Southern Research Institute, USA группой Dr. Reynolds R, показали, что они подавляют рост туберкулезной палочки от 40 до 70%.

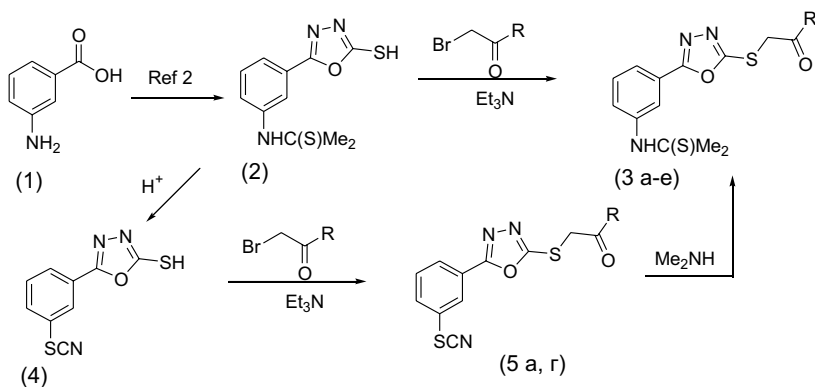
Работа выполнена при финансовой поддержке проекта MRDA – CRDF (MC2-3007).

СИНТЕЗ НОВЫХ 5-(3-N',N'-ДИМЕТИЛТИО-УРЕИДОФЕНИЛ)-2-АРИЛОКСОМЕТИЛСУЛФАНИЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

Ф.З. Макаев, С.И. Погребной, Г. Русу, И. Штербец, А. Гудима

Институт химии Академии наук Республики Молдова,
Кишинев, e-mail: flmacaev@mail.md

Нами исследована региоселективность реакции S-алкилирования (1) фенацил- и нафтацил бромидами. Установлена специфичность процесса при проведении реакции в ацетоне в присутствии триэтиламина. В указанных условиях образуются только продукты присоединения по 2-меркапто группе и не были отмечены изотиомочевины.



R=a) Ph; б) 4-Cl-Ph; в) p-MePh; г) 2,4-Cl₂ Ph; д) 4-FI-Ph; е) нафтил

Для подтверждения структуры полученных веществ (3 а,д) тризамещенная тиомочевина (2) была переведена в известный изотиоционат (4). Алкилирование последнего в аналогичных для приготовления соединений (3 а-е) условиях с дальнейшей конденсацией синтезированных изотиоцианатов (5 а,г) с диметиламином привело в итоге к эфирам (3 а,д), и таким образом, полностью подтвердило их строение.

Полученные соединения проявили антибактериальную и фунгицидную активность. Результаты будут опубликованы в отдельной статье.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта MRDA – CRDF (MC2-3007).

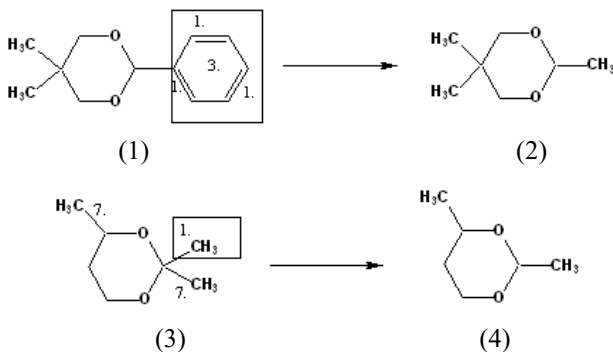
НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ С ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Э.Ф. Токунова¹, Е.А. Кантор¹, Л.А. Тюрина¹, В.Б. Мальханов²

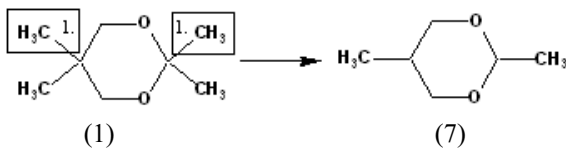
¹ Уфимский государственный нефтяной технический
университет

² Уфимский НИИ глазных болезней, г. Уфа

Ранее авторами сформирована модель прогноза «структура–противогерпетическая активность», уровень достоверности которой 74–82%. Примеры получения по расчетным данным активных соединений, имеющих в обучении, подтверждают корректность полученных решений. При замене в соединении (1) фенильного заместителя образуется соединение (2). Из (3) при удалении группы –CH₃ (1 место) – структура (4). Структуры 2, 4 имеются в исходном массиве активных соединений.



В качестве нового соединения с противогерпетической активностью, синтез которого доступен и может быть осуществлен по простой методике, предложена структура (5), для получения которой применена процедура замены групп –CH₃, предлагаемых по расчету к замене в первую очередь.



ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЫ ГЕКСАПЕПТИДА НА ХАРАКТЕР ПОВЕРХНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЭНЕРГИИ ШЕСТИЧЛЕННЫХ 1,3-ГЕТЕРОЦИКЛОВ

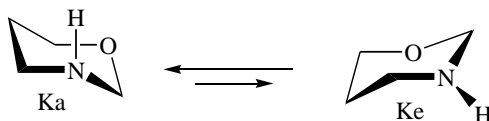
А.Е. Курамшина, А.А. Файзуллин, С.А. Бочкор, В.В. Кузнецов

Уфимский государственный нефтяной технический университет

С целью изучения влияния биомолекул на характер конформационных превращений лекарственных субстратов нами с помощью полуэмпирического метода AM1 в рамках пакета HyperChem [1] исследованы отличия в характере поверхности потенциальной энергии (ППЭ) молекул 1,3-диоксана (**1,3-ДО**) и тетрагидро-1,3-оксазина (**1,3-ОА**) – представителей известных классов потенциальных лекарственных веществ – в присутствии произвольного ациклического гексапептида П, построенного из остатков *L*-аминокислот, связанных по β -типу.

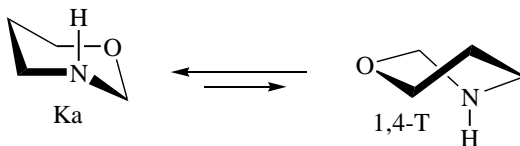
П: ALA-GLY-SER-ASN-LEU-ASP.

Выявлено существенное влияние пептида **П** на энергию конформационных превращений 1,3-гетероциклов (по сравнению с ППЭ изолированных молекул [2,3]); характерные отличия для **1,3-ОА** представлены на схеме:



В вакууме: $\Delta E(\text{NH}_a\text{-NH}_e) = 4,9$ ккал/моль

В присутствии гексапептида: $\Delta E(\text{NH}_a\text{-NH}_e) = 3,4$ ккал/моль



В вакууме: $\Delta E(\text{K NH}_a\text{-1,4-T NH}_a) = 2,9$ ккал/моль

В присутствии гексапептида: $\Delta E(\text{K NH}_a\text{-1,4-T NH}_a) = 3,9$ ккал/моль

Помимо этого в присутствии пептида для **1,3-ДО** становится возможной стабилизация переходных состояний между отдельными локальными минимумами за счет межмолекулярных водородных связей.

Литература

1. HyperChem 5.02. Trial version. www.hyper.com.
2. Файзуллин А.А., Бочкор С.А., Кузнецов В.В. Четвертая Всероссийская научная интернет-конференция. Тамбов, 2002. Вып.18. С.55.
3. Кураמיшина А.Е., Бочкор С.А., Кузнецов В.В. Четвертая Всероссийская научная интернет-конференция. Тамбов, 2002. Вып.18. С.54.

МЕТОДИКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА В МЕДИЦИНСКИХ КАРАНДАШАХ

Е.А. Лазарева, Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Нами разработаны новые лекарственные формы метронидазола в виде медицинских карандашей для лечения широко распространенных воспалительных заболеваний пародонта и кожных покровов. Использование медицинских карандашей в стоматологии и дерматологии позволяет обеспечить пролонгированное действие, защиту и изоляцию очага поражения, дозированную, минимально необходимую концентрацию лекарственных веществ, адгезию к слизистым оболочкам, отсутствие раздражающего действия и дискомфорта для пациента, удобство в применении, хранении и транспортировке. Целесообразно разработать методику количественного определения метронидазола в медицинских карандашах – одного из параметров стандартизации. Предварительно проведены исследования по выбору растворителя для основы карандашей и метронидазола. В эксперименте изучено влияние различных растворителей на достоверность количественного определения метронидазола. В качестве растворителей используют: хлороформ, петролейный эфир, гексан, спирт этиловый – ледяная уксусная кислота (1:2, 1:5, 1:10), уайт-спирит. Установлено, что основа карандашей и метронидазол растворимы в перечисленных органических растворителях. При определении метронидазола в навеске карандаша, растворенного в указанных растворителях, установлено, что достоверные результаты количественного определения лекарственного препарата в гексане наиболее оптимальны. При статистической обработке результатов анализа наблюдается наименьший процент отклонения, который составляет 1,17%. Точную навеску карандаша около 1,5 граммов помещают в круглодонную колбу, емкостью 250 см³, растворяют в 40 мл гексана, до-

бавляют 20 мл ледяной уксусной кислоты и 20 мл уксусного ангидрида. Кипятят на водяной бане с обратным холодильником 5–10 минут, охлаждают, промывают холодильник 5 мл ледяной уксусной кислоты и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до желто-зеленого окрашивания (индикатор – раствор кристаллического фиолетового, 0,05 мл). Параллельно проводят контрольный опыт в случае дерматологического карандаша с основой, содержащей дополнительно 5% экстракта прополиса. Количественное содержание метронидазола определяют по формуле.

Присутствие в стоматологическом карандаше экстракта прополиса не мешает количественному определению метронидазола.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ МИДОДРИНА (ГУТРОН, «NYCOMED») В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВАЗОВАГАЛЬНЫМИ ОБМОРОКАМИ

*Е.А. Кучинская, А.В. Певзнер, Е.В. Вершута,
Г.И. Хеймец, А.Н. Рогоза, С.П. Голицын*

*Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
РКНПК МЗ РФ, г. Москва*

Цель. Оценить эффективность и переносимость терапии мидодрином в дозе 5–15 мг/сут у больных вазовагальными обмороками.

Методы. В исследование включено 39 больных (24 муж., 15 жен.), средний возраст 32 ± 16 лет, страдающих вазовагальными обмороками. В ходе обследования иные причины приступов утраты сознания (ортостатическая гипотензия, нарушения проводимости и ритма сердца, неврологические заболевания) исключены. Во всех случаях вазовагальный характер синкопе подтвержден при выполнении длительной ортостатической пробы (ДОП) и/или велоэргометрической пробы с быстрой остановкой на высоте физической нагрузки (ВЭМ). Эти методы использовались и в качестве контроля за действием мидодрина в тех случаях, когда обмороки воспроизводились при повторении указанных проб. Если повторной индукции синкопе не наблюдалось, эффективность препарата оценивалась путем длительного (до 12 мес.) клинического наблюдения. Длительный прием мидодрина продолжили также те больные, у которых был отмечен его эффект по данным ДОП и/или ВЭМ.

Результаты. У больных с повторной индукцией синкопе в контрольных пробах на фоне мидодрина обмороки не воспроизводились при

длительном ортостатическом тесте в 9 случаях из 10 (90%), а при велоэргометрической пробе – в 6 из 9 случаев (67%). У этих пациентов препарат сохранил эффективность в условиях долгосрочного применения. В 16 случаях из 20 (80%) с оценкой эффекта в длительном лечении мидодрин вызвал ремиссию синкопе. Таким образом, в общей сложности препарат оказался эффективным в 35 из 39 случаев применения (90%). Как при коротком курсовом, так и при длительном использовании мидодрина не отмечалось побочных действий, которые требовали прекращения его приема.

Заключение. Мидодрин демонстрирует хорошую переносимость и высокую эффективность в лечении больных вазовагальными обмороками.

ВЕЛОЭРГОМЕТРИЧЕСКАЯ ПРОБА В ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ «СТАРОГО» МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ

***А.В.Певзнер, Е.А.Кучинская, Е.В.Вершута,
Г.И.Хеймец, А.Н.Рогоза, С.П.Голицын***

*Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
РКНПК МЗ РФ, г. Москва*

Цель. Определение возможностей велоэргометрической пробы в диагностике и выборе терапии у больных синкопальными состояниями.

Методы. В исследование включены 90 больных (51 муж.), средний возраст 32 ± 14 лет, с синкопальными состояниями, природа которых после обследования (ЭКГ, ЭХОКГ, суточное мониторирование ЭКГ, проба с массажем синокаротидных зон, чреспищеводное и/или внутрисердечное ЭФИ, ЭЭГ) осталась неясной. Во всех случаях исключена ИБС. Всем больным выполнены длительная ортостатическая проба (ДОП) и велоэргометрическая проба (ВЭМ) – максимальный тест с быстрой остановкой на высоте физической нагрузки.

Результаты. При ДОП приступы потери сознания наблюдались в 38 случаях (42%), в том числе вазовагальные обмороки у 37 больных, эпилептический припадок – у 1. При проведении ВЭМ у 37 (41%) больных индуцированы вазовагальные синкопе. Результаты обеих проб по индукции синкопе совпали в 20 случаях (22%). У 17 (19%) больных обмороки имели место только при ВЭМ, в то время как ДОП оказалась неин-

формативной. В 18 случаях (20%) приступы потери сознания отмечались только при ДОП, в то время как ВЭМ дала отрицательный результат. У 35 (39%) больных синкопальные приступы не наблюдались ни при ДОП, ни при ВЭМ. В целом с использованием обеих проб приступы потери сознания индуцированы у 55 (61%) больных.

Выводы. У больных синкопальными состояниями ДОП позволяет индуцировать приступы потери сознания в 42%, ВЭМ – в 41% случаев. Использование обоих методов обследования позволяет получить диагностически значимые результаты в 61% случаев.

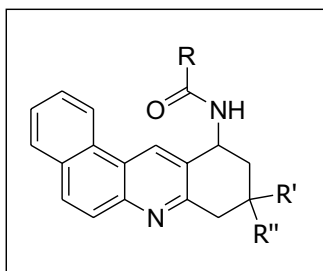
СИНТЕЗ АМИДОВ РЯДА БЕНЗО[а]АКРИДИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

А.П. Кадуцкий, Н.Г. Козлов

*Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г.Минск
e-mail: kadutskiy@tut.by*

Производные бензоакридина обладают широким спектром биологической активности, что стимулирует синтез и дальнейшее изучение новых соединений в этом ряду. Особый интерес вызван проявляемой многими соединениями бензоакридинового ряда противоопухолевой активностью, обусловленной интеркаляционными взаимодействиями плоского ароматического ядра с ДНК и активностью по отношению к ДНК-топоизомеразам [1, 2]. Недавно была выявлена значительная цитостатическая активность частично гидрированных бензо[а]акридинов, содержащих амидный заместитель [3].

Нами разработан новый эффективный подход к синтезу амидов ряда тетрагидробензо[а]акридина. Общая формула получаемых соединений



показана на рисунке. Исходными веществами для синтеза служат 2-нафтиламин и соответствующим образом замещенный циклический β -дикетон (например, димедон либо циклогександион-1,3). Синтез осуществляется в четыре стадии. Выход на каждой стадии – более 80%. Бис- производные, содержащие два бензо[а]акридиновых фрагмента, соединенные алкиламидным мостиком (с возмож-

ностью вариаций по длине), также могут быть получены по разработанной методике.

Синтезированные нами соединения являются структурными аналогами ранее описанных в литературе противоопухолевых препаратов и могут представлять интерес как с теоретической (изучение взаимосвязи структура – активность), так и с практической (ожидаемый цитостатический эффект) точек зрения.

Литература

1. *Crenshaw J. et al.* / Biochemistry. 1995. 34, 13682–13687.
2. *Makhey D. et al.* / Bioorg. Med. Chem. 8 (2000). 1171–1182.
3. *Martinez R. et al.* / Il Farmaco. 55 (2000), 631–636.

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

*Д.А. Филимонов, Ю.В. Бородина, А.А. Лагунин,
Д.В. Акимов, А.В. Садым, В.В. Поройков*

ГУ НИИ Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, Москва

На основе использования имеющихся эмпирических данных о проявляемых химическими соединениями (ХС) видах биологической активности и их структурах нами разработана компьютерная система PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*). PASS позволяет прогнозировать более 900 разных видов биологической активности со средней точностью 85%. Программа открыта для пополнения новыми данными, что важно в связи с ростом числа известных фармакологических мишеней. Совместно с коллегами из фирмы Мерк (Германия) в PASS обеспечена возможность оценки похожести ХС на типичные лекарства – «drug-likeness» (*J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 2432). Использование PASS позволяет уже на ранних стадиях исследований отобрать из веществ-кандидатов те, которые могут обладать желательными видами биологической активности и с малой вероятностью способны вызывать нежелательные побочные эффекты. Совместно с коллегами из Национального института рака США (NCI NIH) нами выполнен поиск противовирусных (ВИЧ) препаратов в базе NCI. Показано, что использование PASS позволяет многократно (от 3 до 17 раз) повысить вероятность успеха в первичных испы-

таниях веществ (J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2003, **43**, 228). Нами выполнен поиск структур ХС с потенциальным комбинированным антигипертензивным действием. Из почти 200 тысяч доступных для скрининга веществ на основе компьютерного прогноза было отобрано четыре, и все они проявили активность в эксперименте (J. Med. Chem., 2003, в печати).

Возможности прогнозирования биологической активности ХС с помощью PASS доступны широкому кругу специалистов посредством созданной нами Интернет-системы (<http://www.ibmh.msk.su/PASS>), к которой в настоящее время обратились более 1 000 человек с более чем 17 000 запросов. Очень важная характеристика ХС – пути его превращения в организме человека. На основе PASS нами разработана методика прогноза путей биотрансформации химических соединений.

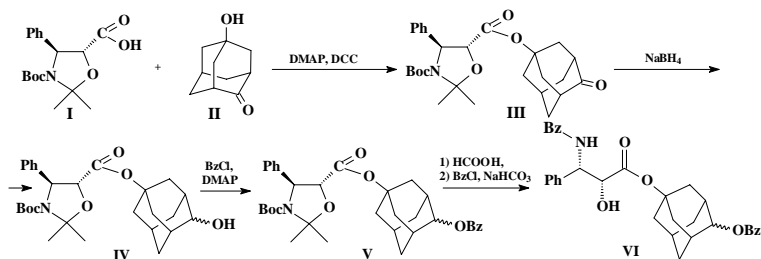
Работа выполнена при частичной поддержке Минпромнауки РФ (контракт № 43.071.1.1.2530).

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. СИНТЕЗ ДИЗАМЕЩЕННЫХ АДАМАНТАНОВ С N-БЕНЗОИЛФЕНИЛИЗОСЕРИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

О.Н. Зефирова, Е.В. Нуриева, Н.В. Зык

*Московский государственный университет,
химический факультет*

В рамках программы по созданию аналогов таксановых противораковых препаратов нами разрабатывается синтез производных каркасных соединений адамантанового и бицикло[3.3.1]нонанового ряда, содержащих в определенных положениях углеродного скелета функциональные группы (бензоилокси-, N-бензоилфенилизосеринил- и др.), наиболее важные для связывания с клеточными мишенями (белком бета-тубулином).



Целью настоящего исследования явилась разработка метода синтеза 1-(N-бензоилфенилизосеринил)-4-бензоилоксиадамнтана (IV).

Сложный эфир VI был получен в пять стадий из кемантана II и защищенной β -аминогидроксикислоты I с общим выходом 60%. Структуры всех новых соединений подтверждены методами элементного анализа и ^1H и ^{13}C спектроскопии. В связи с тем, что в литературе похожие соединения описаны не были, вопрос о соотношении ЯМР сигналов СНОВз изомеров будет решен при помощи данных рентгеноструктурного анализа разделенных изомеров.

Нами проведены биологические испытания серии подобных соединений на их способность связываться с бета-тубулином.

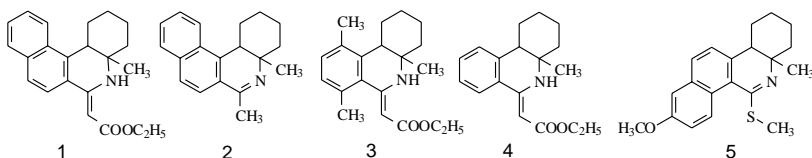
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 02-03-32790.

ПСИХОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ВНОВЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНАНТРИДИНА

*Ю.Б. Вихарев, Л.В. Аникина, Ю.В. Шкляев,
В.Э. Колла, А.Г. Толстиков*

*Институт технической химии
УрО РАН, г.Пермь*

Исследована двигательная и исследовательская активность пяти вновь синтезированных производных фенантридина.



Соединения вводились внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде суспензии в 2% крахмальной слизи. Препарат сравнения – кофеин-бензоат натрия вводили в дозе 30 мг/кг (1/10 от LD₅₀). Контролем служила 2% крахмальная слизь. Опыты проводились на белых беспородных мышах обоего пола. Двигательная активность оценивалась по количеству пересеченных квадратов, а исследовательская активность – по количеству исследованных отверстий в тесте «открытое поле». Из пяти исследованных

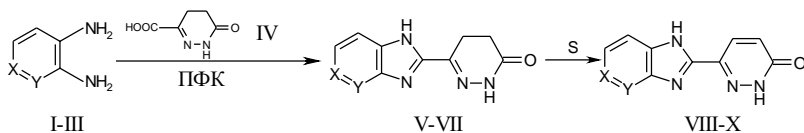
соединений в испытываемой дозе два проявили достоверное изменение оцениваемых параметров. Соединение 4 достоверно снижало количество обследованных отверстий, при этом оно достоверно не изменяло количество пересеченных квадратов. Соединение 5 достоверно увеличивает как количество обследованных отверстий на 41,09%, так и количество пересеченных квадратов на 37,20%. Повышение исследовательской и двигательной активности соединением 5 сравнимо с повышением данных видов активности кофеин-бензоатом натрия, который увеличивал количество обследованных отверстий на 65,10% и количество пересеченных квадратов на 37,86%. Таким образом, соединение 5 обладает психостимулирующим действием, и последующие исследования в данном направлении позволят более конкретно определить природу этого действия.

СИНТЕЗ И КАРДИОСТИМУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОПИРАЗИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ИМИДАЗОЛОВ

Ю.М. Ютилов, Н.Н. Смоляр, И.М. Самойлович

*Институт физико-органической химии и углехимии
им. Л.М. Литвиненко НАН Украины,
г. Донецк, e-mail: yutilov@skif.net*

Нагреванием 2,3- и 3,4-диаминопиридинов (I, II), а также о-фенилендиамина (III) с 3-оксодигидропиридазин-6-карбоновой кислотой (IV) в среде ПФК были получены 2-(3-оксо-4,5-дигидропиридазинил-6)-имидазопиридины (V, VI) и соответствующее производное бензимидазола (VII) с выходом 80–86%.



I, V, VIII X = CH, Y = N; II, VI, IX X = N, Y = CH; III, VII, X X = Y = CH.

Самую высокую кардиостимулирующую активность проявил бензимидазол VII, который по данному виду действия превосходит такое известное лекарственное средство, как кофеин более чем в 600 раз. При этом

токсичность VII составляет 400 мг/кг (мыши, внутрибрюшинно). Помимо этого бензимидазол VII в дозе 0,3 мг/кг снижает артериальное давление на 22%, а частота сердечных сокращений уменьшается на 12% (белые мыши).

Окисление соединений V–VII серой при 150–160°C приводит к 3-оксо-пиридазильным производным имидазо[4,5-*b*]пиридина (VIII), имидазо[4,5-*c*]-пиридина (IX) и бензимидазол (X). Однако эти соединения не обладают ни кардиостимулирующим, ни гипотезивным действием.

СИНХРОННАЯ МНОГОКАНАЛЬНАЯ КАРДИОЭЛЕКТРОТОПОГРАФИЯ ДЛЯ СКРИНИНГА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

И.М. Рощевская, М.П. Рощевский

*Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар,
e-mail: I.Roshchevskaya@physiol.komisc.ru*

Сравнительная электрофизиология является физиологической базой для скрининга биологически активных препаратов, влияющих на механизмы работы сердца на разных структурных уровнях. Большой банк данных по исследованию электрической активности желудочков сердца у лабораторных животных в норме, использование метода синхронной многоканальной кардиоэлектротопографии предоставляет принципиально новые возможности для скрининга физиологически активных препаратов.

Полученные данные о высокой чувствительности кардиоэлектрического поля к воздействию фармакологических препаратов на сердечно-сосудистую систему, выявление специфических изменений в динамике электрического поля при изменении ионного состава циркулирующей крови и под действием физиологически активных веществ позволило нам впервые (Roshchevsky, Roshchevskaya, 1990, Рощевский, ...Рощевская и др., 1991) предложить метод синхронной многоканальной кардиоэлектротопографии для оценки действия на сердечно-сосудистую систему новых фармакологических препаратов и тестирования уже применяемых в клинике. Выявлены существенные изменения пространственно-временных и амплитудных характеристик кардиоэлектрического поля, специфичные для различных фармакологических препаратов, свидетельствующие об изменении распространения волны возбуждения в желудочках

сердца животных. Высокая чувствительность кардиоэлектрического поля дает возможность использовать метод многоканальной кардиоэлектро-топографии для скрининга физиологически активных веществ.

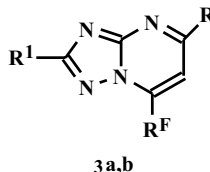
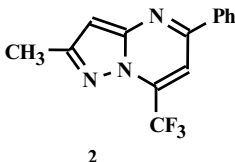
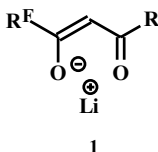
ИССЛЕДОВАНИЕ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ β-ДИКЕТОНАТОВ ЛИТИЯ

*М.А. Кравченко¹, Н.С. Карпенко², О.А. Кузнецова²,
В.И. Филякова² К.И. Пашкевич²*

¹ Уральский НИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург,
e-mail: urniif@mail.ur.ru

² Институт органического синтеза Уральского отделения
Российской академии наук, e-mail: cec@ios.uran.ru

Изучена туберкулостатическая активность 40 фторалкилсодержащих соединений – производных β-дикетонатов лития **1**, полученных по унифицированной методике (кипячением эквимольных количеств **1** и соответствующих аминов в ледяной уксусной кислоте[1-2]). Установлено, что 2-метил-7-трифторметил-5-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин **2**, 2-трифторметил-7-дифторметил-5-фенилтриазоло[1,5-*a*]пиримидин **3a** и 2-метил-7-трифторметил-5-фенилтриазоло[1,5-*a*]пиримидин **3b** проявили туберкулостатическую активность на жидкой питательной среде с добавлением лошадиной сыворотки в концентрациях от 12,5 до 0,3 мкг/мл (полная задержка роста микобактерий). На плотной питательной среде в концентрациях от 1 до 5 мкг/мл наблюдалось отсутствие роста микобактерий в сравнении с ростом в контроле (+++) в отношении лабораторно-го штамма H₃₇R_v и клинического тубазидоустойчивого штамма.



R^F = CF₃, ... , C₆F₁₃, H(CF₂)_n; n = 2,4,6

3a : R^F = HCF₂, R = Ph, R¹ = CF₃

3b : R^F = CF₃, R = Ph, R¹ = CH₃

Контролем при исследованиях на плотной и жидкой питательных средах служили препараты изониазид (1, 5, 25 мкг/мл) и рифампицин (10, 20, 50 мкг/мл), которые проявили туберкулостатическую активность в отношении лабораторного штамма.

Таким образом, соединения **2 – 3** перспективны для дальнейших исследований в пробирочных опытах *in vitro* и в опытах на животных *in vivo*.

Литература

1. Филякова В.И., Карпенко Н.С., Кузнецова О.А., Пашкевич К.И. // ЖорХ.1998. Т. 34. Вып 3. С. 411-417.
2. Филякова В.И., Кузнецова О.А., Уломский Е.Н., Рыбалова Т.В., Гатилов Ю.В., Кодесс М.И., Русинов В.Л., Пашкевич К.И. // Изв. РАН. Сер. хим. 2002. № 2. С. 313–316.

НОВЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ГЕМОСТАЗА

**В.А. Макаров, Г.Н. Петрухина, Н.Н. Дрозд, О.Е. Неведрова,
Т.М. Васильева, Н.Т. Мифтахова, Т.Л. Воюшина, В.П. Варламов,
Г.Е. Банникова, Г.А. Вихорева, Л.С. Гальбрайх, З.С. Баркаган,
А.П. Момот, А.Н. Мамаев, В.Г. Гандель**

¹ Гематологический научный центр РАМН, ФГУП НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов МПНТ

² Центр «Биоинженерия» РАН

³ ЗАО «Эри марин», Москва

⁴ Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул

В результате проведенных исследований получены следующие данные. Разработаны первые отечественные хромогенные субстраты (на тромбин и плазмин) для диагностических коагулологических исследований. Создан оригинальный антикоагулянт прямого действия на основе сочетания гепарина и сульфата хитозана. С помощью оригинального биотехнологического метода получен эффективный ингибитор фактора Ха. Показана способность продуктов деградации фибриногена тормозить агрегацию тромбоцитов. Установлено, что противотромботическая активность полиненасыщенных жирных кислот в значительной степени связана с сохранением противотромботической активности сосудистой стенки.

ПУТИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

*Г.Г. Белозерская, М.Г. Воронков, В.А. Макаров, Л.С. Малыхина,
К.А. Абзаева, Т.С. Васильева, О.А. Субботко, Р.К. Абоянц,
Л.П. Истратов, А.В. Хитрый, Е.А. Жидков, А.И. Станулис*

*Гематологический научный центр РАМН, Москва
Московский государственный медико-стоматологический
университет МЗ РФ, Москва*

*ООО «Альтекс Плюс» Московская медицинская академия
им.И.М.Сеченова, Москва*

Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН

Исследования были проведены на модели экспериментального паренхиматозного кровотечения у кроликов породы «Шиншила». В процессе создания гемотекса большое внимание было уделено выбору текстильного носителя. Лучшими гемостатическими свойствами обладало нетканное холостопрошивное полотно. С целью повышения атравматичности мы создали двухслойную композицию, состоящую из первого атравматического и гемостатического слоя – трикотажного кругловязанного полотна, и второго – адсорбирующего слоя, состоящего из холостопрошивного материала. При выборе гемостатического средства для введения в матрицу приоритет был отдан соединениям, включающим в себя ионы двухвалентного железа, в основе механизма гемостатического действия которого лежат его прооксидантные и вяжущие свойства. Была определена оптимальная поверхностная концентрация глюконата и лактата железа в гемостатическом слое, которая обеспечивала среднее время остановки кровотечения за 50 ± 5 секунд. В настоящее время получено разрешение МЗ РФ на серийное производство гемостатического средства гемотекс. Из металлосодержащих соединений большой интерес в качестве гемостатиков представляют также акрилаты серебра, железа, цинка.

Учитывая эффективность гемостатического действия коллагеновой губки, в ходе хирургических операций был создан новый гемостатический препарат тромбокол, представляющий собой комбинацию матрицы из коллагеновой губки и тромбоцитарной массы, добавленной в матрицу. Идея его создания была обусловлена тем, что в тромбоколе первичная реакция взаимодействия коллагена с тромбоцитами уже пройдена и их поверхность уже способна активировать гемостатик. Остановка кро-

вотечения отмечалась за 40 ± 5 секунд. При аппликации известной гемостатической губки на основе коллагена время остановки кровотечения составляло 140 ± 13 секунд.

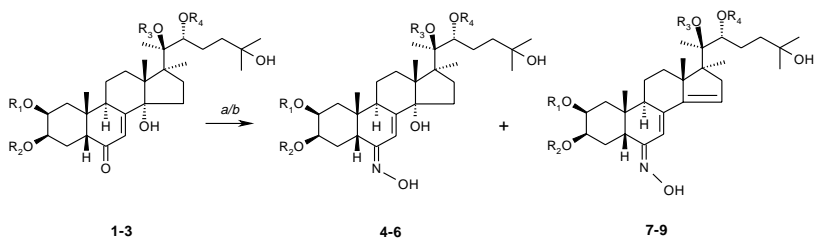
ОКСИМЫ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА И ЕГО АЦЕТОНИДОВ И ИХ 14,15-АНГИДРОПРОИЗВОДНЫЕ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

В.Н. Одинокоев, И.В. Галютдинов, Н.А. Воськина

*Институт нефтехимии и катализа АН РБ и УНЦ РАН
e-mail: ink@anrb.ru*

Стероидные оксимы, выделенные недавно из морских губок *Cinachyrella alloclada* и *C. apion*, и их синтетические структурные аналоги оказались активными ингибиторами ароматазы – ключевого фермента в биосинтезе эстрогенов, и в этой связи привлекают пристальное внимание как потенциальные противоопухолевые средства.

Оксимирование 20-гидроксиэкдизона (**1**) и его ацетонидов (**2,3**) в этаноле в присутствии NaOH приводит к соответствующим оксимах исключительно (Z)-конфигурации (**4-6**). С другой стороны, при проведении реакции **1** и **2** в растворе пиридина образуются соответствующие диеновые оксимы **7** и **8** в виде смеси (Z)- и (E)-изомеров, тогда как диацетонид **3** дает смесь (Z)-изомерных оксимов **6** и **9**.



$R_1=R_2=R_3=R_4=H$ (**1, 4, 7**); $R_1=R_2=H$, $R_3, R_4=Me_2C$ (**2, 5, 8**)
 $R_1, R_2=R_3, R_4=Me_2C$ (**3, 6, 9**)

a. $NH_2OH \cdot HCl / NaOH$, EtOH; *b.* $NH_2OH \cdot HCl / Py$

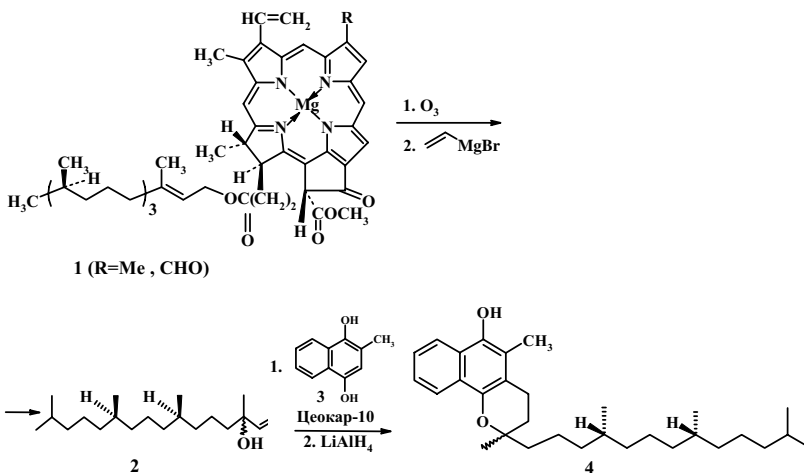
СИНТЕЗ ВИТАМИНА К₁ В ЦИКЛИЧЕСКОЙ ХРОМАНОВОЙ ФОРМЕ – ВЫСОКОАКТИВНОГО АНТИОКСИДАНТА

А.Ю. Спивак, О.В. Назарова, М.И. Маллябаева,
Г.А. Емельянова, А.П. Крысин, В.Н. Одинокоев

Институт нефтехимии и катализа АН РБ и УНЦ РАН
г. Уфа, e-mail: ink@anrb.ru

Роль витамина К₁ в различных биохимических процессах во многом обусловлена его циклической хромановой формой – нафто tokoферолом, который был идентифицирован в продукте ферментативного восстановления витамина К₁. Недавно сообщалось, что нафто tokoферол проявил самую высокую антиоксидантную активность среди известных фенольных антиоксидантов, включая α-токоферол, активность которого он превзошел в 6,9 раз. Причем следует ожидать, что благодаря наличию фитильной боковой цепи, обеспечивающей прохождение антиоксиданта через биологическую мембрану клетки, высокая антиоксидантная активность нафто tokoферола будет проявляться *in vivo*.

Нами синтезирован оптически активный нафто tokoферол (**4**) с хирально однородной (*R,R*)-конфигурацией боковой цепи путем конденсации ацетата менадиола (**3**) с (*3RS,7R,11R*)-изофитолом (**2**), полученным на основе озонлиза хлорофилла (**1**).

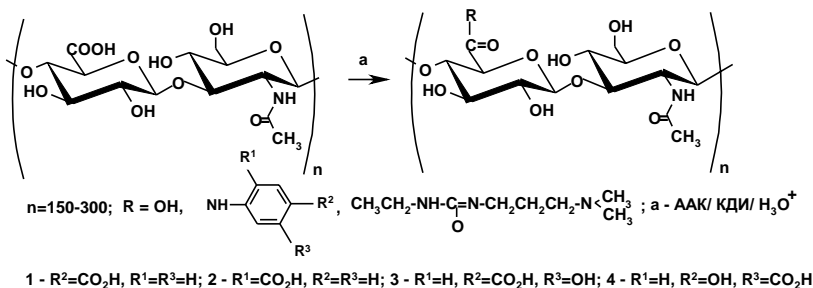


МОДИФИКАЦИЯ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНОКИСЛОТАМИ ПРИ УЧАСТИИ 1-ЭТИЛ-3-[3-(ДИМЕТИЛАМИНО)ПРОПИЛ]-КАРБОДИИМИДА

*И.Ю. Понеделькина, Е.С. Вахрушева,
Д.В. Бармин, В.Н. Одинокоев*

Институт нефтехимии и катализа АН РБ и УНЦ РАН, г. Уфа

Химическая модификация гликозаминогликанов (ГАГ) – природных гетерополисахаридов линейного строения – является одним из направлений в разработке лекарственных средств пролонгированного и направленного действия. Для ковалентного связывания *para*-аминобензойной (1), антралиновой (2), 4- и 5-аминосалициловых кислот (3 и 4) с ГАГ было использовано иницируемое водорастворимым карбодиимидом образование амидной связи между карбоксильными группами ГАГ и первичными аминогруппами ароматических аминокислот (ААК).



Наряду с целевыми амидами ГАГ, согласно данным гидридного восстановления продуктов реакций, образуются устойчивые О-ацелизомачевины ГАГ (на схеме показано для гиалуроновой кислоты).

ВЛИЯНИЕ БОЛЬШИХ ДОЗ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ И ГЛЮКУРОНИДНЫХ КОНЬЮГАТОВ В ПЕЧЕНИ

С.А. Башкатов, С.Б.Хуснутдинова, О.Е. Ерофеева

*Институт нефтехимии и катализа АН РБ и УНЦ РАН,
г.Уфа, e-mail: ink@anrb.ru*

В силу обширного спектра биологической активности аскорбиновая кислота (АК) находит широчайшее применение в медицине как компонент комплексной терапии многих заболеваний и традиционно используется как средство, повышающее резистентность организма к неблагоприятным факторам среды. Одной из древнейших защитных систем организма являются гликозаминогликаны (ГАГ) межклеточного матрикса, экранирующие клетку от воздействия токсических веществ. Между тем характер влияния АК на обмен ГАГ изучен недостаточно. В организме приматов АК не синтезируется, но у всех животных, в том числе крыс, АК метаболизируется в глюкуроонат-ксилоулозном цикле (ГКЦ), оказывая влияние на его функционирование и, следовательно, на сопряженный с ним обмен ГАГ.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния заведомо большой дозы аскорбиновой кислоты на уровень ГАГ и глюкуроноидных конъюгатов (ГК) в печени лабораторных животных. Эксперименты выполнены на белых неинбредных крысах-самцах. Животным однократно внутрибрюшинно вводили аскорбиновую кислоту в дозе 100 мг/кг, через 30 мин забивали декапитацией и определяли в печени содержание ГАГ и ГК по Шараеву (1989). У интактных животных содержание ГАГ в печени (мкг/мг белка) составило $5,13 \pm 0,89$. В опытной группе значение этого показателя было $10,89 \pm 1,95$, что более чем в 2 раза выше контрольных значений ($p < 0,05$). Уровни ГК (мкг/мг белка) у животных, получавших АК, практически не отличались от нормы и имели значения $22,44 \pm 1,58$ и $21,57 \pm 2,36$ соответственно. Представляется вероятным, что АК, метаболизируясь в ГКЦ, по механизму обратной связи замедляет деполимеризацию ГАГ, что приводит к увеличению их концентрации в ткани печени. Неизменность уровней ГК в опыте и контроле указывает на отсутствие влияния однократного введения большой дозы АК на интенсивность процессов глюкуроноидной конъюгации, что позволяет констатировать ее переносимость.

С другой стороны, возрастание концентрации ГАГ под воздействием АК обусловлено, по-видимому, замедлением их катаболизма, что позволяет сделать вывод о возможности обеспечить увеличение объема глюкуронидной детоксикации за счет экономии молекул УДФ-глюкуроновой кислоты, являющейся биохимическим предшественником как синтеза ГАГ, так и ГК.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХИТОЗАНА В НЕКОТОРЫХ ОБЛАСТЯХ ВЕТЕРИНАРИИ И МЕДИЦИНЫ

И.Р.Муллагалиев, Ю.Б.Монаков

*Институт органической химии УНЦ РАН,
г.Уфа, e-mail: mullagal@anrb.ru*

Хитозан относится к перспективным природным полисахаридам ввиду наличия возобновляемых сырьевых запасов хитина (предшественника хитозана), хорошей растворимости в слабых минеральных и органических кислотах, способности к пленко- и гелеобразованию, полиэлектролитным свойствам, биологической активности.

Одним из интересных областей применения собственно хитозана, так и различных композиций на его основе является медицина и ветеринария. При этом делается упор на его нетоксичность, а также антацидные, бактерицидные, гепатопротекторные, комплексообразующие свойства полисахарида. Последнее связано с наличием первичной аминогруппы в хитозане. Способность указанного полисахарида формировать аддукты с веществами, имеющими карбоксилатные группы, была использована нами для получения комплекса хитозана с бензилпенициллином и левомицетина сукцинатом. В обоих случаях показано образование полиэлектролитных комплексов, выделение лекарств из которых должно быть пролонгированным, по аналогии, например, с новокаиновой солью бензилпенициллина, а также с бициллином-1, когда имеет место комплексообразование антибиотика с аминогруппами новокаина или N, N-дибензил-этилендиамина.

Нами также получены водорастворимые железосодержащие комплексы хитозана, содержащие до одного иона трехвалентного железа на два элементарных звена полисахарида. Они могут найти применение для лечения железодефицитной анемии как в медицине, так и ветеринарии.

Показана также возможность замены поливинилового спирта на хитозан в ветеринарном препарате пролонгированного действия Энтерозим для лечения колитов и энтеритов у молодняка. Предложенный вариант препаративной формы лекарственного средства более удобен в обращении и предположительно должен обладать более широким спектром лечебного воздействия. В частности, известно, что хитозан при пероральном применении способствует росту нормальной кишечной флоры.

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ N-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)ЦИТИЗИНА И 3-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)- 1,5-ДИНИТРО-3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-6-ЕНА

***Р.Ю. Хисамутдинова, Л.Т. Карачурина, С.Ф. Габдрахманова,
Н.Ж. Басченко, Ф.С. Зарудий, Н.Н. Ярмухамедов***

*Институт органической химии УНЦ РАН,
г. Уфа, e-mail: newpharm@anrb.ru*

Многие применяемые в настоящее время антиаритмические препараты имеют существенные недостатки, основными из которых являются небольшая терапевтическая широта, проявление аритмогенного действия и высокая токсичность. Поэтому поиск новых антиаритмических средств, лишенных данных недостатков, является одной из самых актуальных задач современной фармакологии.

Целью нашей работы было изучение острой токсичности и кардиотропных свойств гидрохлоридов N-(2-гидроксиэтил)цитизина [I] и 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена [II] и обоснование возможности создания на их основе оригинальных антиаритмических средств.

Изучение противоаритмической активности проводили на беспородных наркотизированных крысах массой 160–200 г на моделях аритмий, вызванных внутривенным введением аконитина в дозе 50 мкг/кг и хлорида кальция – 250 мг/кг в виде 10% раствора. Исследуемые соединения вводили профилактически за 2 минуты до введения аритмогенов. Активность веществ оценивали по их способности предотвращать развитие нарушений сердечного ритма и гибель животных. Острую токсичность соединений изучали на белых беспородных крысах массой 80–90 г при внутривенном введении. Параметры острой токсичности (LD_{50}) и эффективной единицы действия (ED_{50}) – по методу Литчфилда-Уилкоксона.

Проведенные исследования антиаритмического действия гидрохлоридов N-(2-гидроксиэтил)цитизина и 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена показали, что оба исследуемых соединения обладают антиаритмической активностью на моделях, воспроизводящих различные нарушения ритма сердца, включая наиболее опасную для жизни – фибрилляцию. На CaCl_2 -модели аритмии изучаемые вещества в дозе 0,11 мг/кг (соединение I) и 0,14 мг/кг (соединение II) предупреждали летальный исход. На аконитиновой модели ED_{50} веществ составила: у соединения I – 0,25 мг/кг, у соединения II – 0,15 мг/кг. Также в результате исследования острой токсичности выявилась их низкая токсичность, соединение II оказалось более эффективным и менее токсичным ($\text{LD}_{50} = 2500$), чем соединение I, LD_{50} которого равно LD_{50} 265 мг/кг.

Гидрохлориды N-(2-гидроксиэтил)цитизина и 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена проявляют выраженный антиаритмический эффект и, что немаловажно, обладают низкой токсичностью, что дает повод для их дальнейшего изучения как потенциально новых антиаритмических препаратов.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТАЦИДА В ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Р.Я.Давлетишина, Г.В.Аюпова

Бакирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Широкое применение для лечения воспалительных гинекологических заболеваний животных находят аминогликозидные антибиотики, среди которых, наряду с гентамицином сульфатом, большое признание получил канамицин сульфат.

Распространение устойчивых штаммов возбудителей инфекционных гинекологических заболеваний ко многим антибиотикам и возможность их эпидемического распространения являются серьезной проблемой для построения антибиотикотерапии.

Изменение доступности антибиотика к его мишени в клетках является одним из основных факторов антибиотикорезистентности у микроорганизмов. Уменьшение проницаемости клеточной стенки – реакция бактерий на действие химиотерапевтического препарата. Применение веществ, влияющих на организацию и проницаемость клеточной стенки, представляется интересным для повышения эффективности антибиоти-

ков. В этом плане рассматриваются ионогенные и особенно катионные детергенты.

Среди катионных ПАВ, применяемых в медицине и ветеринарии, можно отметить полимерные производные бигуанидинов – полигексаметиленбигуанидина хлорид и его отечественный аналог полигексаметиленгуанидина хлорид (метацид).

Нами изучалось сочетание антибиотика (канамица сульфата) и антисептика (метацида) в одной лекарственной форме с целью повышения эффективности антибиотика. Для этого проводили микробиологические исследования методом диффузии в агар на плотной питательной среде, в качестве исследуемых тест-микроорганизмов были использованы культуры *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Изучали три вида образцов – содержащий только канамицина сульфат, содержащий только метацид и с сочетанием метацида и канамицина сульфата. О степени антимикробной активности лекарственной формы судили по величине зон задержки роста тест-микроорганизмов. Сравнительная оценка результатов показала, что в отношении изучаемых тест-культур антибактериальное действие образца, содержащего метацид и канамицина сульфат, значительно превосходит таковое же у образцов, содержащих только метацид или канамицина сульфат.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГИДРОФИЛЬНО-ЛИПОФИЛЬНОГО БАЛАНСА НЕКОТОРЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Г.В. Аюпова, Р.Я. Давлетишина

Башкирский государственный медицинский университет

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) широко используются в фармацевтической технологии как гидрофилизаторы, солюбилизаторы, эмульгаторы, стабилизаторы и др. Это обусловлено свойствами их молекул: дифильность, поверхностная активность, определенная величина гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) и критическая концентрация мицеллообразования.

Целью данной работы явилось изучение ГЛБ ПАВ (моноэтаноламидов СЖК, диэтаноламидов СЖК, пенообразователя, циклимида), используемых в пищевой и парфюмерно-косметической промышленности, в сравнении с известными в фармации (твином-80, эмульгатором № 1).

От баланса гидрофильных и гидрофобных свойств зависит область применения ПАВ в фармацевтической технологии. Определение ГЛБ проводили известным методом (Jedrusiak, 1969; Глузман, 1972).

Экспериментально установлены следующие значения ГЛБ для исследуемых ПАВ (циклимида – 3,6, пенообразователя – 3,3, диэтаноламида СЖК – 6,3, эмульгатора № 1 – 6,7), свидетельствующие о том, что они являются эмульгаторами 2-го рода и могут найти применение исключительно для образования обратных эмульсий вода/масло в технологии эмульсионных мазевых основ, эмульсионных линиментов и дифильных основ для суппозиториев. Наибольший интерес представляет моноэтаноламиды СЖК со значением ГЛБ – 40, которое превышает значение ГЛБ – 15 для твин-80, потому что известен дефицит эмульгаторов 1-го рода в фармацевтической технологии. Область применения таких эмульгаторов очень широка: от создания эмульсий внутреннего, наружного применения до парентеральных эмульсий. Безусловным преимуществом моноэтаноламидов СЖК наряду с высоким значением ГЛБ является эмпирически установленная нами термостабильность. Причем поверхностно-активные свойства указанного ПАВ, а именно значение ГЛБ, не меняется при длительном воздействии высоких температур (экспозиция – 30 мин при температуре 180°C).

Таким образом, в фармацевтической технологии наиболее перспективными ПАВ являются моноэтаноламиды СЖК.

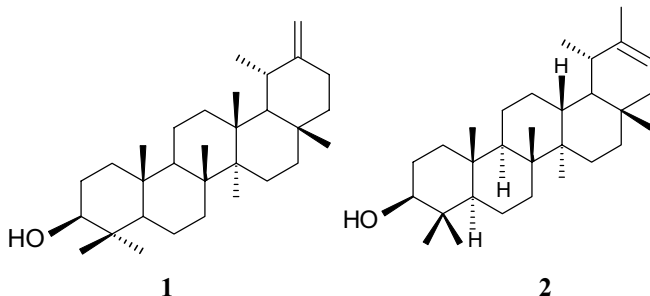
ТАТАРНИК КОЛЮЧИЙ *Onopordum acanthium* L. – ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ ТРИТЕРПЕНОИДНЫХ СПИРТОВ И АЦЕТАТОВ

***А.З.Халилова, Э.Р.Шакурова, В.Р.Ахметова, Л.М.Халилов,
У.М.Джемилев***

*Институт нефтехимии и катализа АН РБ и УНЦ РАН, г.Уфа
e-mail: ink@anrb.ru*

Татарник колючий *Onopordum acanthium* L. – двулетнее травянистое растение сем. *Asteraceae*. В медицинской практике применяется при различных кожных заболеваниях, при злокачественных опухолях и как кардиостимулятор.

При элюировании хлороформного экстракта методом колоночной хроматографии нами были выделены тритерпеноидные спирты таракастерол **1** и ψ – таракастерол **2**.



Выделенные спирты 1 и 2 обладают противовоспалительным действием на уровне 90% и 77% при сравнении с контрольными препаратами индометацином и преднизолоном [1].

Также впервые из татарника колючего были выделены ацетаты этих спиртов.

Литература

1. Akihisa T., Yasukawa K., Oinuma H. *et al.* Phytochemistry. Vol.43, №6. P.1255–1260, 1996.

МНОГОСТУПЕНЧАТАЯ ПРОТИВОТОЧНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

¹ В.М.Колычев, ² Г.М.Батталова, ¹ И.Ф.Нуриев,
¹ А.З.Халилова, ¹ В.Р.Ахметова

¹ Институт нефтехимии и катализа АН РБ и УНЦ РАН,
г. Уфа, e-mail: ink@anrb.ru

² Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Все возрастающее внимание в мире уделяется созданию лекарственных препаратов для медицины и сельского хозяйства на основе природных соединений, содержащихся в растительном сырье, интерес к которым обусловлен их высокой биологической активностью при низкой, как правило, токсичности.

В отечественной и мировой практике наиболее широко используемым методом извлечения биологически активных веществ из растительного сырья является метод экстракции органическими и неорганическими растворителями. Аппаратурное и технологическое оформление процесса экстракции весьма разнообразно, однако практически во всех случаях характеризуется или невысокой степенью извлечения, или большим расходом экстрагента. В связи с этим совершенствование метода экстракции для практического использования является актуальной задачей. На примере растений *Stemmacantha uniflora* и *Caragana arborescens* нами разработан новый метод многоступенчатой противоточной экстракции в аппаратах колонного типа. По этому способу дополнительная интенсификация массообмена осуществляется наложением пульсационных возвратно-поступательных колебаний жидкой фазы при закреплённом неподвижно растительном сырье. В результате существенно сокращается расход экстрагента, увеличивается степень извлечения экстракта и уменьшается продолжительность процесса экстракции.

Растения *Stemmacantha uniflora* и *Caragana arborescens* являются малоизученными объектами. Предложенным методом пульсационной экстракции в аппаратах колонного типа из *Stemmacantha uniflora* и *Caragana arborescens* извлечены с выходом около 25% смеси терпеноидов, стероидов и флавоноидов – труднодоступные природные соединения, представляющие интерес для медицины.

БИОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ

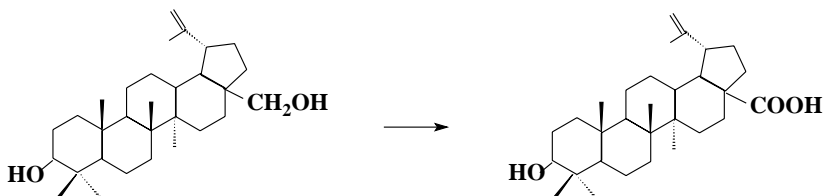
***Д.В. Митрофанов, Н.И. Петухова, О.Б. Флехтер,
Ф.З. Галин, В.В. Зорин***

*Уфимский государственный нефтяной технический
университет*

Бетулиновая (3β-гидрокси-20(29)-лупаен-28-овая) кислота является перспективным противораковым средством, индуцирующим апоптоз клеток в злокачественных меланомах и опухолях нейроэктодермального происхождения. Благодаря своей высокой специфичности в отношении раковых клеток, это соединение, в отличие от других противораковых препаратов, не оказывает токсического действия на здоровые клетки человека. На основе бетулиновой кислоты путем ее химической или мик-

робиологической трансформации могут быть получены еще более эффективные антимеланомные агенты, а также соединения с высокой анти-ВИЧ-активностью.

В настоящей работе показана возможность использования клеток микроорганизмов для получения бетулиновой кислоты окислением ее природного биосинтетического предшественника – бетулина, содержащегося в больших количествах в коре березы.



В результате обширного скрининга были выявлены 3 штамма почвенных бактерий, покоящиеся клетки которых в определенных условиях трансформировали бетулин (начальная концентрация – 500–750 мг/л) с образованием в качестве основного продукта бетулиновой кислоты в течение 3–9 ч.

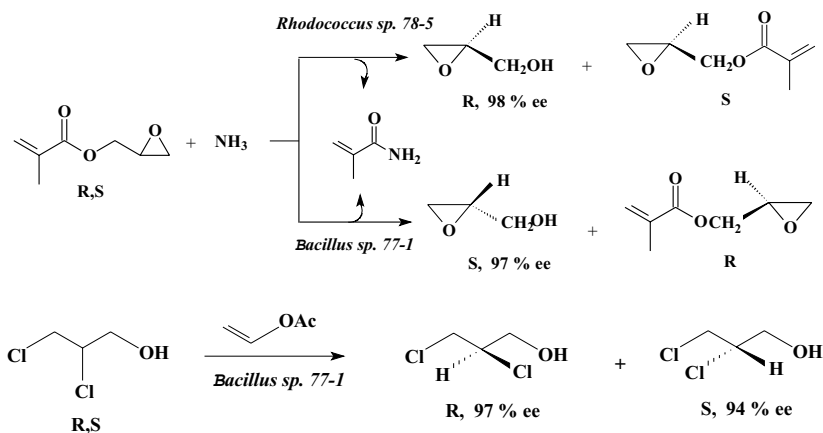
КЛЕТОЧНЫЕ БИОКАТАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СИНТОНОВ β-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ БЛОКАТОРОВ

А.И. Мубаракوف, А.А. Коновалов, Н.И. Петухова, В.В. Зорин

*Уфимский государственный нефтяной технический
университет*

Для получения оптически активных синтонов лекарственных веществ широко используются методы кинетического разделения рацемических смесей спиртов и сложных эфиров с помощью препаратов липаз микроорганизмов. Замена в этих процессах ферментных препаратов недорогими клеточными катализаторами, проявляющими высокую регио- и энантиоселективность, активность и стабильность как в водной, так и в органической среде, является перспективным подходом к снижению стоимости целевого продукта.

Нами предложены методы получения ряда оптически активных синтонов β -адренергических блокаторов с помощью обезвоженных ацетонам клеток бактерий *Bacillus sp.* 77-1 и *Rhodococcus sp.* 78-5. Аммонолизом рацемического глицидилметакрилата в метилизобутилкетоне получены R- и S-энантиомеры глицидола высокой оптической чистоты с практически количественным выходом. Парциальным ацилированием винилацетатом в изооктане осуществлено кинетическое разделение рацемического 2,3-дихлорпропанола.



Показана возможность многократного использования клеточных биокатализаторов.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

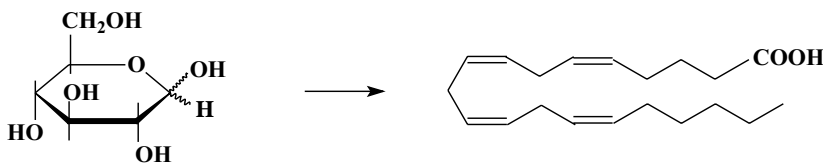
И.М. Давлетбаев, Н.И. Петухова, В.В. Зорин

*Уфимский государственный нефтяной технический
университет*

Для профилактики и лечения атеросклероза, язвенной болезни, аллергии, сердечно-сосудистых и других заболеваний широко используются препараты полиненасыщенных жирных кислот, а также их синтетические производные – важнейшие низкомолекулярные биорегуляторы (лейкотриены, тромбоксаны, простагландины). Перспективным способом

получения полиненасыщенных жирных кислот является микробиологический синтез с помощью представителей грибов класса *Phycomycetes*.

Нами разработан метод получения полиненасыщенных жирных кислот с помощью олеогенного гриба *Mortierella alpina* 18-1, образующего при выращивании на глюкозо-картофельной среде до 42% жирных кислот (от веса сухой биомассы). Полученный препарат жирных кислот обогащен γ -линоленовой, дигомо- γ -линоленовой, арахидоновой, 8,11,14-эйкозотриеновой и 5,8,11,14,17-эйкозо-пентаеновой кислотами. Основным компонентом препарата является арахидоновая кислота, на долю которой приходится 48–56% от суммы жирных кислот.



В результате подбора условий роста гриба и условий синтеза полиненасыщенных жирных кислот достигнут выход арахидоновой кислоты на уровне 10,8 г с 1 кг среды.

СИНТЕЗ АЛКИЛ- β -ХЛОРАЛКИЛОВЫХ И АЛКИЛ- β,β' -ДИГАЛОГЕНАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ

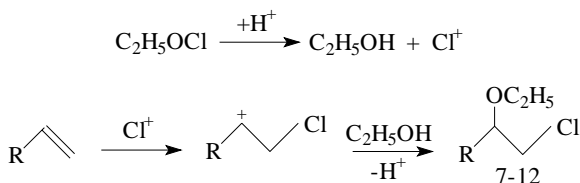
А.В. Зорин, Л.Н. Зорина

Уфимский государственный нефтяной технический университет

β -Галогензамещенные спирты и эфиры являются промежуточными продуктами в синтезе лекарственных веществ. Они входят в состав соединений, обладающих противоопухолевой и β -адренопротекторной активностью.

Нами предложен метод получения алкил- β -хлоралкиловых и алкил- β,β' -дигалогеналкиловых эфиров исходя из доступного сырья: олефинов, спиртов и их гипохлоритов. Так, при взаимодействии α -олефинов (1–4) и аллилгалогенидов (5,6) с этилгипохлоритом при 20–25°C в этиловом спирте в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты селективно образуются соответствующие галогензамещенные диалкиловые

эфиры (7–12). Вероятно, образование продуктов 7–12 происходит по схеме, включающей электрофильное присоединение иона хлора к олефину с образованием заряженного катионоидного аддукта и его стабилизацию путем О-алкилирования спирта.



R=C₅H₁₁ (1,7); C₆H₁₃ (2,8); C₇H₁₅ (3,9); C₈H₁₇ (4,10); CH₂Cl (5,11); CH₂Br (6,12).

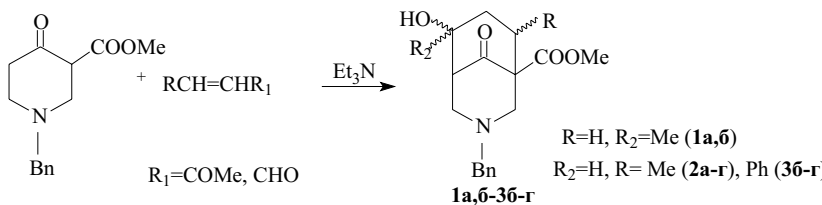
Реакция является общей для различных олефинов, спиртов и их гипохлоритов и может быть использована для получения других галогенсодержащих диалкиловых эфиров.

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНА

*Г.Р. Яхина, Г.Ф. Вафина, Л.Т. Карачурина, Н.С. Макара,
Н.Ж. Басченко, Ф.З. Галин, М.С. Юнусов*

*Институт органической химии УНЦ РАН,
г. Уфа, e-mail: galin@anrb.ru*

Острейшей проблемой современной медицины является поиск лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основной причиной этих заболеваний являются различные формы нарушения ритма сердца, антиаритмические же препараты на основе дитерпеновых алкалоидов не имеют аналогов в мировой медицинской практике. Важным структурным фрагментом ряда дитерпеновых алкалоидов, возможно, определяющим их антиаритмическую активность, а также представляющим самостоятельный интерес в плане поиска потенциальных биологически активных соединений и синтонов для органического синтеза, являются 3-азабицикло[3.3.1]нонаны (3-ABN). На основе реакции Михаэля 3-карбоксиметил-N-бензил-4-пиперидона с метилвинилкетонам (кротоновым или коричным альдегидами) синтезированы 6- и 6,8-замещенные 3-ABN.



Синтезированные соединения изучены на антиаритмическую активность на моделях экспериментальных аритмий, вызванных хлоридом кальция и аконитином. В качестве препаратов сравнения использовали аллапинин и лидокаин. В результате исследования установлено, что гидрохлориды соединений **1 a,6–3 a,6** обладают низкой токсичностью и выраженной антиаритмической активностью на обеих моделях аритмий. Данные соединения имеют больший по сравнению с аллапинином терапевтический индекс (ТИ – отношение летальной дозы к эффективной дозе ЛД₅₀/ЕД₅₀). Так, для соединения **2** на хлоридкальциевой модели ТИ составил 2750 и на аконитиновой модели – 2200, тогда как ТИ аллапинина и лидокаина на аконитиновой модели составил 20,3 и 5,1.

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА РОСТ И СОЗРЕВАНИЕ ФОЛЛИКУЛОВ

Л.В. Сидорова, И.А. Басченко

*Институт биологии Уфимского научного центра РАН,
г. Уфа, e-mail: baschenko@anrb.ru*

Повышение плодовитости многоплодных животных можно обеспечить введением лютеотропного фактора, влияющего на синтез прогестерона желтым телом, обеспечивающего контроль роста фолликулов. В эксперименте в качестве лютеотропного фактора был использован 11-дезоксиг-16-арилоксианалог простагландина Е₁ с модифицированной α-цепью – S16. Лютеолитическим агентом служил широко используемый в ветеринарной практике аналог простагландина F_{2α} – эстуфалан. Эксперимент проводили на белых беспородных крысах вне эструса. Яичники для гистологического анализа брали через 3, 9, 15 и 21 ч после инъекции простагландиновых препаратов. Фиксировалось количество растущих, полостных и зрелых фолликулов. Эстуфалан не

увеличивал достоверно количество растущих и полостных фолликулов на протяжении всего эксперимента (табл.). S16 уже через 3 ч после начала эксперимента стимулировал рост первичных фолликулов. Увеличение через 15 ч количества полостных фолликулов и 21 ч зрелых фолликулов под действием препарата S16 можно объяснить прямым воздействием на гранулезные клетки, обеспечивающим их митотическое деление. Увеличение количества зрелых клеток эстуфаланом, вероятно, обеспечивается другим механизмом действия – через стимуляцию синтеза лютеонизирующего гормона.

Таблица

Влияние простагландиновых препаратов на созревание фолликулов

Препарат	Время, ч	Количество фолликулов		
		растущие	полостные	зрелые
S16	3	102,00±18,38	2,00±0,00	10,00±7,07
	9	88,50±14,15	5,00±1,41	9,00±8,49
	15	81,00±10,1	13,00±5,66	7,50±3,54
	21	78,50±26,16	4,00±4,24	15,50±12,02
Эстуфалан	3	57,33±31,40	4,50±3,27	9,00±2,90
	9	61,25±18,48	4,25±2,75	10,75±6,95
	15	61,50±21,92	4,30±3,71	8,00±2,83
	21	61,83±7,78	5,67±4,03	8,50±2,35
Контроль		59,00±24,47	2,17±1,90	7,92±4,21

МЕТИЛ-ТРЕТ-БУТИЛОВЫЙ ЭФИР – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ЭКСТРАГЕНТ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ СИНТОНОВ

¹ Н.Л. Егуткин, ² И.М. Файзрахманова, ³ А.М. Сыркин

¹ Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа

² Институт биологии УНЦ РАН, г. Уфа

³ Уфимский государственный нефтяной технический университет; e-mail: egutkin@anrb.ru

Метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ) – крупнотоннажный продукт нефтехимического синтеза, мировое производство которого превысило 6 млн т/год. Основной областью применения МТБЭ до последнего вре-

мени являлось его использование в качестве антидетонационной добавки к автомобильным топливам. Вместе с тем сферы практического применения МТБЭ, по нашему глубокому убеждению, будут существенно расширяться. Это связано как с доступностью и низкой стоимостью МТБЭ, так и уникальностью его физико-химических свойств по сравнению с другими эфирными растворителями. МТБЭ не образует перекисных соединений, обладает достаточно высокой «прозрачностью» в УФ-спектре, низкой вязкостью, легко регенерируется и характеризуется аномально высокой прочностью образующихся в условиях экстракции гидрато-сольватов. Помимо собственного экспериментального материала в докладе будут проанализированы литературные данные по применению МТБЭ в медико-биологических исследованиях и биохимическом определении метаболитов методом ВЭЖХ, хромато-масс-спектрометрии. Рассмотрен установленный нами механизм экстракции различных биологически активных соединений МТБЭ, объясняющий его аномально высокую экстракционную способность.

Существенный интерес представляет возможность эффективного извлечения стеролов из шерстяного жира экстракцией МТБЭ, а также использование МТБЭ для экстракционного разделения антибиотиков аскомицина и FK-506. При этом система гексан – МТБЭ – метанол – вода (1:3:6:5) показала максимальную селективность.

Перспективным можно признать применение МТБЭ в качестве элюента при проведении препаративной жидкостной хроматографии различных биологически активных синтетических и природных соединений, а также в ВЭЖХ и ТСХ.

Таким образом, можно ожидать, что в ближайшие годы МТБЭ займет достойное место в ряду других традиционных реагентов и растворителей, использующихся не только в аналитической практике, но и в технологии производства самых разнообразных органических соединений.

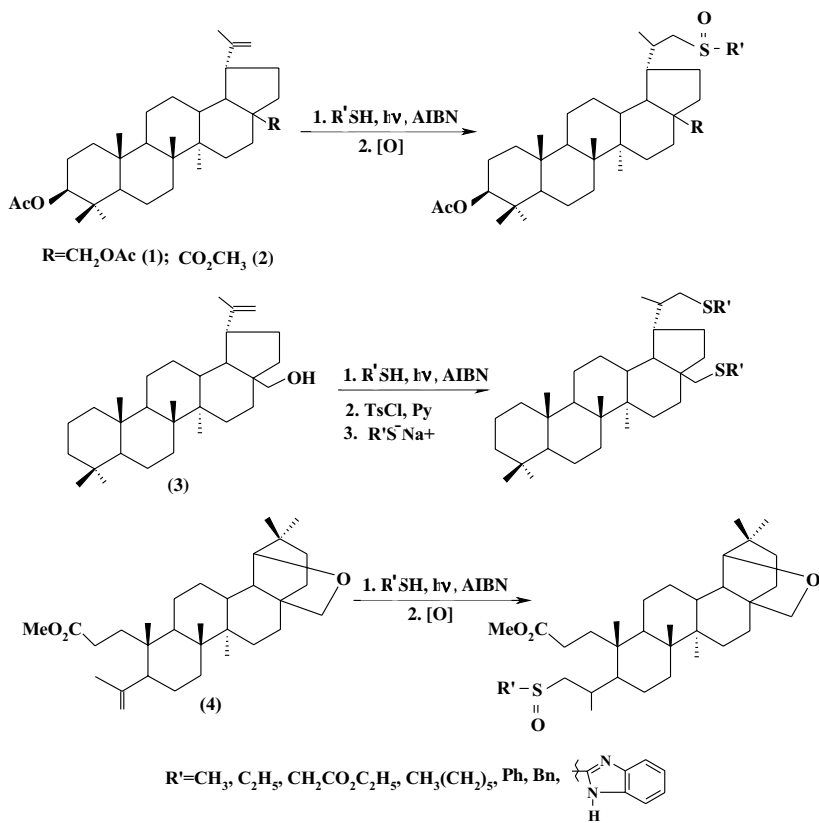
СИНТЕЗ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ

А.Г. Толстиков, И.А. Толмачева, В.А. Глушков

*Институт технической химии
УрО РАН, г. Пермь*

Синтетические превращения тритерпеноидов лупанового и олеананового рядов, среди которых заметно выделяются бетулин, бетулоновая

кислота, аллобетулин, глицирретовая кислота, привели к созданию высокоэффективных противовирусных и противоопухолевых препаратов. Нами осуществлен синтез новых серосодержащих тритерпеноидов с использованием реакций свободно-радикального и нуклеофильного тиолирования эфиров бетулина (1), бетулоновой кислоты (2), жасминола (3) и 3,4-секокислоты.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО АНТАЦИДНОГО ПРЕПАРАТА ПОЛИГЕЛЬ

В.Э. Наркевич, В.В. Наркевич, В.В. Сперанский

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Период интенсивной химизации, коснувшийся не только нашей страны, но и всех стран мира, привел к формированию специфической ситуации, которую мы наблюдаем в настоящее время. В государственных докладах о состоянии окружающей природной среды и о санитарно - эпидемиологической обстановке в Российской Федерации показано, что в большинстве крупных промышленных городов России (в том числе и в Уфе) содержание многих вредных веществ в окружающей среде в десятки раз превышает установленные нормативы. Большое число опасных загрязнителей определяется практически по всей территории РФ. Это тяжелые металлы: свинец, кадмий, ртуть. В 90% городов России превышены ПДК взвешенных частиц: серы, сероводородов, фенола, формальдегида, фтористого водорода, бензапирена и т.д. Такие загрязнители, как полихлорированные бифенилы, дибензодиоксины, дбензофураны, ДДТ обнаруживаются не только в окружающей среде, но также в женском грудном молоке и других биосредах. Результатом бурного развития атомной энергетики, растущего использования ионизирующих источников излучения в народном хозяйстве и медицине средние дозы облучения человека достигают удвоенного естественного фона и вплотную приблизились к величине, которая определяется как радиационно опасная. Поэтому в современных условиях недопустимо дополнительное облучение человека, поскольку оно может резко увеличить риск возникновения заболеваний. Основным действующим веществом Полигеля является гидроксид алюминия, обладающий развитой поверхностью, способный быстро адсорбировать из воды органические вещества, нефтепродукты, тяжелые металлы, радионуклиды, галогены и т.д. В эксперименте к суспензии препарата добавляли радионуклеиды: протеин J125 (PJ125) и альдостерон J125, смесь взбалтывали и проверяли адсорбцию сразу же и через 1 час выдержки. Опыты проводили при 200 °С. Адсорбцию радионуклидов исследовали на радиометре «Гамма-12». Измерение вели в течение одной минуты после отделения осадка от надосадочной жидкости. При проведении опыта измерялись фоновые значения каждого канала, кото-

рые не превышали естественного фона. При этих условиях сорбировалось от 72,5 до 85% РJ125. В опытах с сорбацией альдостерона J125 на 1 грамме гидроксида алюминия Полигеля сорбировалось 13841,8 + 246,5. Полученные данные свидетельствуют о высокой адсорбционной способности радионуклидов препаратом Полигель.

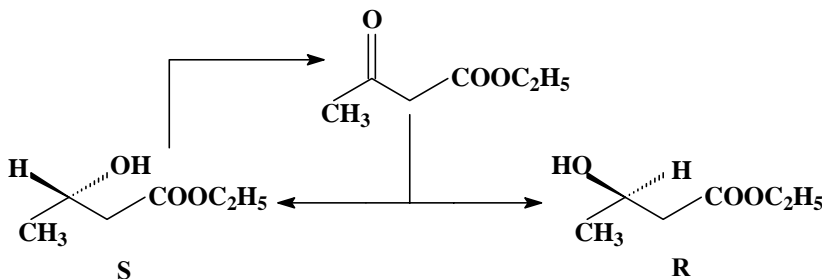
ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ (R-) ЭТИЛ-3-ОКСИБУТИРАТА – ЦЕННОГО СИНТОНА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Р. Ибрагимова, Н.И. Петухова, В.В. Зорин

*Уфимский государственный нефтяной технический
университет*

Энантиоселективная трансформация карбонильных соединений в оптически активные спирты и оксикислоты с помощью клеток микроорганизмов является перспективным подходом в создании тотальных хемотрансформационных схем синтеза современных лекарственных средств.

Нами разработан метод получения R-этил-3-оксибутирата – важнейшего синтона таких лекарственных препаратов, как карбомицин В, R,R-пиренофорин, грамицицин А₁, сульфатол, лавандулол, коллетодиол и ресифеолид, трансформацией этилацетоацетата с помощью клеток дрожжей *Metschnikowia sp.* 84-13.



Показано, что этот биокатализатор практически полностью конвертирует субстрат в R-этил-3-оксибутират низкой оптической чистоты (72% ee), что, вероятно, связано с наличием в клетках нескольких редуказ, способных восстанавливать субстрат в продукты противоположной конфигура-

ции. Однако дальнейшее инкубирование реакционной смеси приводит к обогащению продукта R-энантиомером. Возможным объяснением такого явления может служить стереоинверсия побочного S-энантиомера в целевой энантиомер в результате его энантиоселективного окисления и последующего низкоселективного восстановления этилацетоацетата.

Подтверждением этому является образование в конце реакции R-этил-3-оксибутирата с оптической чистотой не менее 97% ee.

Всероссийский IV научный семинар и Молодежную научную школу ХИМИЯ И МЕДИЦИНА поддержали:

Российская академия наук

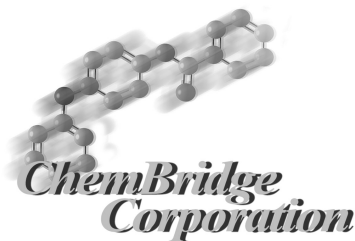
Совет по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ (гранты № НШ-139.2003.3 и НШ-728.2003.3)

Министерство промышленности, науки и технологий Российской Федерации (Госконтракт № 41.028.1.1.2447)

Федеральная целевая программа «Интеграция»
(Госконтракты № Б0080, Б0119)

ОАО «УфаВИТА»

ООО КЕМБРИДЖ КОРПОРЕЙШН



В течение 10 лет является лидером в области тонкого органического синтеза химических соединений для поиска новых лекарств

Проводит разносторонние исследования, связанные с синтезом новых органических веществ и медицинской химией

Регулярно выступает спонсором химических журналов, научных конференций, академических и учебных заведений

Сотрудничает более чем с 300 фармацевтическими и биотехнологическими компаниями во всем мире, десятками университетов США и Европы

Москва
(095) 775-06-54
(095) 956-49-48 fax
www.chembridge.ru

10 years of success

Научное издание

ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Редактор *Е.Р. Малая*
Корректор *Л.Д. Петрова*
Технический редактор *Л.М. Сюндюкова*
Компьютерная верстка *Ю.В. Федоровой*

Лицензия ИД № 05001 от 07 июня 2001 г.
Подписано в печать с оригинал-макета 16.06.03.
Формат 60х84¹/₁₆. Бумага офсетная.
Гарнитура «Таймс». Печать на ризографе.
Усл.печ.л. 6,74. Уч.-изд.л. 7,42.
Тираж 150 экз. Заказ №
Цена договорная

Издательство «Гилем».
450077, г. Уфа, ул. Кирова, 15
Тел.: 23-05-93, 22-36-82



Лицензия 04565 от 20.04.01 г.
Отпечатано в типографии «Информреклама»,
450077, г. Уфа, ул. Ветошникова, 97.
Тел.: (3472) 52-01-94, e-mail: reklama@ufacom.ru