

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
УФИМСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
УФИМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НЕФТЯНОЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

# **НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Издательство «Гилем»  
Уфа – 2005

УДК 661.322  
ББК 24+25.81  
Н76

*Издание осуществлено при финансовой поддержке  
Фонда фундаментальных исследований Академии наук РБ*

**V Всероссийский научный семинар и Молодежную научную школу  
«Химия и медицина» поддержали:**

Российский фонд фундаментальных исследований

Российская академия наук

*(Программа Президиума РАН «Поддержка молодых ученых».*

*Раздел 2: Поддержка проведения научных школ для молодых ученых)*

Уфимский государственный нефтяной технический университет

Башкирский государственный университет

ГУП «Опытный завод АН РБ»

Новые лекарственные средства: успехи и перспективы. Уфа:  
Гилем, 2005. 232 с.

ISBN 5-7501-0561-X

В книге опубликованы результаты исследований в области медицинской химии, представленные на V Всероссийском научном семинаре и Молодежной научной школе «Химия и медицина», проходившем 5–8 сентября 2005 г. в Уфе. Рассмотрены вопросы химии и технологии лекарственных средств, структурного анализа, фармакологии природных биологически активных соединений и их синтетических модификантов.

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),

акад. РАН М.С. Юнусов

ISBN 5-7501-0561-X

© Издательство «Гилем», 2005

## **СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ИНТЕРФЕРОН В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

*Г.А. Галегов, В.Л. Андропова, Д.Н. Носик, Л.М. Селимова,  
С.С. Ямникова, Д.К. Львов*

*ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН  
г. Москва*

Вирусные инфекции человека носят глобальный характер распространения и составляют не менее 70% от числа всех инфекционных заболеваний людей. Хотя вирусные инфекции и наносят огромный ущерб человечеству, тем не менее наличие эффективных вакцин, серии синтетических лекарственных средств и интерферона формируют мощный барьер на пути распространения вирусных инфекций. К сожалению средства защиты от вирусных патогенов распространяются далеко не на весь широкий круг вирусных инфекций человека. Есть вирусные инфекции, против которых человечество практически беззащитно.

Лекарственная терапия вирусных инфекций играет всевозрастающую роль в глобальной защите человечества от распространенных вирусных инфекций. Создание группы лекарств, применяемых в современной медицинской практике, является выдающимся достижением молекулярной вирусологии, органической химии, химиотерапии вирусных инфекций и фармакологии. Огромный опыт показывает, что синтетическое противовирусное лекарственное средство, применяемое в медицинской практике и получившее международное признание, отвечает двум требованиям. Во-первых, оно действует на определенный этап репродукции вирусов. Повреждение того или иного этапа репродукции вирусов в идеальном случае не должно затрагивать процессы жизнедеятельности клеток, органов и целостного организма. Например, первичное повреждение синтеза вирусных нуклеиновых кислот должно быть избирательным и не сопровождаться повреждением синтеза собственно клеточных нуклеиновых кислот. Антивирусный эффект в целом должен носить избирательный характер. Во-вторых, соединение с такими избирательными противовирусными свойствами должно обладать оптимальной биодоступностью при его при-

менении с медицинскими целями. Его концентрация в крови и в органах должна достоверно и постоянно превышать ту концентрацию препарата, которая обеспечивает выраженный противовирусный эффект.

Современная этиотропная лекарственная терапия гриппа и ОРЗ представлена двумя группами химиопрепаратов: ингибиторами функции белка М2 гриппа А (амантадин и отечественный ремантадин) и ингибиторами функции нейраминидазы вируса гриппа А и В (озельтамивир – тамифлю и занамивир). Лечебный эффект всех препаратов был доказан первично на основе строго контролируемых мультицентровых исследований, выполненных как у нас в стране, так и в ряде зарубежных стран. В лечении респираторных инфекций немаловажная роль принадлежит нуклеозидному препарату рибавирин (эффективен в отношении вируса гриппа А и В и респираторно-синцитиального вируса). Отечественный препарат арбидол также вошел в арсенал противогриппозных лекарственных препаратов, хотя и не приобрел еще международного признания. Есть основания считать, что рибавирин в сочетании с рекомбинантным альфа2-интерфероном может обеспечивать лечебный эффект при лечении тяжелого острого респираторного синдрома (SARS).

Современная химиотерапия чрезвычайно широко распространенной герпесвирусной инфекции базируется на применении этиотропных лекарственных препаратов, являющихся ациклическими гуанинсодержащими нуклеозидами: ацикловир и его более активная форма валтрекс, ганцикловир и его более активная форма валганцикловир и фамвир, превращающийся в организме в высокоактивный препарат пенцикловир. Все они – высокоэффективные избирательные ингибиторы репродукции вирусов герпеса простого, вируса варицелла зостер и цитомегаловируса. В основе этого эффекта лежит раскрытый молекулярный механизм, заключающийся в избирательном подавлении активности вирусспецифических ДНК-полимерах. Именно эти препараты заняли прочное место в лечении всех клинических проявлений герпесвирусной инфекции, включая наиболее распространенный генитальный герпес, получивший в последние 15-20 лет глобальное распространение на Земном шаре. Лечение цитомегаловирусной инфекции осуществляется также препаратом цидофовир, являющимся фосфонильным производным дезоксицитидина, модифицированным по сахарному компоненту; препаратом фоскарнет (тринатриевая соль фосфомуравьиной кислоты) и недавно введенным в практику препаратом витровен, являющимся первым антисенсолигодезокси-нуклеотидом (21). Его структурной особенностью является наличие фосфоротиоатных межнуклеотидных связей.

Лекарственная терапия вирусных гепатитов, имеющих чрезвычайно широкое распространение и, что особенно опасно, характеризуется пере-

ходом в хронические формы в случае гепатитов В и С, во многом определяется применением рекомбинантного альфа-интерферона и его пролонгированного производного на основе ковалентно присоединения к нему полиэтиленгликоля (пегасис, пегинтрон). А в сочетании с нуклеозидными препаратами ламивудин – структурным аналогом дезоксицитидина (в случае вирусного гепатита В) и рибавирин (в случае вирусного гепатита С) лечебный эффект усиливается. Положительно зарекомендовал себя комплексный препарат интерферона «Виферон» в лечении вирусного гепатита С у детей и взрослых.

Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции и СПИДа (антиретровирусная терапия) базируется на выдающихся достижениях молекулярной вирусологии. Такие лекарства представлены тремя группами: ингибиторами активности обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторами активности протеазы ВИЧ и единственным ингибитором проникновения ВИЧ в клетку. Препараты всех трех групп созданы на основе изучения молекулярной структуры и функции обратных транскриптаз, протеаз и раскрытия молекулярных механизмов проникновения ВИЧ в клетку.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ представлены группой модифицированных нуклеозидов – структурных аналогов тимидина, 2'-дезоксицитидина, 2'-дезоксигуанозина и 2'-дезоксаденозина. Таковыми препаратами являются зидовудин (отечественное название тимазид), диданозин, зальцитабин, ламивудин, ставудин, абакавир и эмтрицитабин. Все они являются 2',3'-дидезоксинуклеозидами. Группа нуклеотидных аналогов – тенофовир и отечественный препарат фосфазид (никавир). Все вышеперечисленные нуклеозидные препараты после трехкратного фосфорилирования высокоизбирательно ингибируют синтез ВИЧ-специфической ДНК по терминационному механизму.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ избирательно взаимодействуют с активным центром этого фермента. Таковыми препаратами являются невирапин, делавердин, ифавиренц.

АнтиВИЧ-лекарства, являющиеся протеазными ингибиторами обратной транскриптазы, эффективно взаимодействуют с активным центром этого ВИЧ-специфического фермента. Таковыми являются сакуинавир, инвинавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, атазанавир, лопинавир.

Ингибитор проникновения ВИЧ в клетку энфувертид (Т-20) специфически взаимодействует с гомологичной областью поверхностного белка gp41.

Всего в практике по состоянию на текущее время имеется 19 антиВИЧ-лекарств. Наиболее эффективным способом лечения ВИЧ является комбинированное применение препаратов с различным механизмом действия. Такой вид терапии получил название «высокоэффективная антиретровирусная терапия».

На Земном шаре циркулирует множество вирусных инфекций, представляющих огромную опасность для человечества. Более того, имеет место возникновение как новых вирусных инфекций, так и возвращение старых опасных инфекций. Против большого перечня вирусных инфекций, протекающих с высокой смертностью, нет факторов надежной защиты, в том числе эффективных специфических лекарств. Например, инфекции, вызываемые вирусами Марбург и Эбола, целый ряд тяжелых буньявирусных и аренавирусных инфекций. Постоянное беспокойство органов здравоохранения России вызывает геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – буньявирусная (ханта) инфекция, имеющая огромный ареал распространения на территории нашей страны; и в равной степени инфекция, вызываемая вирусом клещевого энцефалита. Мировое вирусологическое сообщество взволновано реальной опасностью возникновения пандемий гриппа, вызванных вирусом гриппа А птиц H5. Отечественные ученые и Служба здравоохранения проводят огромную работу по всестороннему изучению и анализу этой сложной ситуации (Д.К.Львов, Г.Г.Онищенко, В.И.Покровский).

Круг специфических лекарств особоопасных инфекций весьма ограничен. Он представлен рекомбинантным альфа-интерфероном и нуклеозидным препаратом рибавирин. Последний проявляет свою активность в отношении и аренавирусов и буньявирусов. В том числе и для лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Эффективно внутривенное введение рибавирина.

После 2000 г. политические структуры США сформулировали концепцию реальности биотерроризма, считая в частности, что вирус натуральной оспы может быть таковым оружием нападения. Высокий характер контагиозности этой инфекции, сочетающийся с более чем 20-летним периодом отсутствия вакцинации на Земном шаре, делают реальной такую концепцию. В последние годы в США проводятся интенсивные исследования по поиску активных синтетических средств на данной вирусной модели. Реальные открытия в этом направлении еще впереди. Наиболее эффективными лекарствами являются интерферон и нуклеозиды рибавирин, аденинарабинозид, нуклеотидный препарат цидофовир. И вместе с тем мы не забываем о препарате марборан (производном изатинтиосемикарбазона).

Взаимное проникновение молекулярной вирусологии, органической химии и химиотерапии вирусных инфекций сформировало очень перспективное направление, получившее название антивирусной химии (antiviral chemistry). Практически весь перечень вышеупомянутых противовирусных лекарств, применяемых в мировой современной медицинской практике, был создан на основе такого взаимодействия, значимость которого трудно переоценить.

# ИНГИБИТОРЫ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА

*С.Г. Клочков, С.О. Бачурин, Н.С. Зефирова*

*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка,  
e-mail klk@ipac.ac.ru*

Для успешного развития новых стратегий лечения раковых заболеваний необходимо изучение биологии неопластов. Благодаря многочисленным исследованиям начало формироваться понимание молекулярных генетических изменений, которые составляют основу канцерогенеза и на основе которых возможно развитие направленной терапии неопластов.

Основные биологические функции клетки реализуются посредством взаимодействия экстраклеточного стимула с рецептором на поверхности клетки и передачи сигналов внутрь и внутри клетки. Клетки получают информацию от их микроокружения, воздействующую на их рост, подвижность, дифференцирование и апоптоз. Микроокружение воздействует на экспрессию генов в опухолях, генерируя сигналы, которые могут исходить как напрямую из взаимодействий клетка – клетка, так и от растворимых факторов роста или цитокинов. Эти сигналы получаются множеством различных типов рецепторов поверхности клетки, которые впоследствии активизируют разнообразные внутриклеточные проводящие пути. Понимание процессов передачи сигнала в клетке таким образом ведет к возможности разработки стратегий, специфически направленных на определенные рецепторы или ферменты пути передачи сигнала.

В настоящее время рассматриваются следующие основные подходы к решению этой задачи: 1) антисмысловые олигонуклеотиды, 2) низкомолекулярные ингибиторы, 3) иммунотерапия (вакцины и антитела) и 4) генотерапия. Одним из наиболее эффективных путей является разработка низкомолекулярных ингибиторов сигнальных путей, которые наиболее значимы для развития неопластов.

Среди многочисленных сигнальных путей следует выделить некоторые, наиболее важные для развития неопластов каскады передачи сигнала в клетке. Это прежде всего комплекс сигнального пути, связанного с рецептором тирозин киназы (RTKs). RTKs представляют собой большое семейство мембранных рецепторов с высокой тирозинкиназной активностью и связывание лиганда с рецептором вызывает активацию многочисленных внутриклеточных сигнальных каскадов, имеющих отношение к развитию неопластов.

Компоненты этого сигнального пути связаны с рецепторами серин/треонин киназы, G-белоксвязанными рецепторами, рецепторами эпидермального рост-регулирующего фактора (EGFR), рецепторами инсулиноподобного рост-регулирующего фактора (IGF-IR).

Один из наиболее многообещающих и наиболее изучаемых RTK сигнальных путей – сигнальный путь Ras/MAPK (митогенактивируемая протеинкиназа). Каскад активируется в ответ на многочисленные экстраклеточные ростовые факторы, такие как EGF, PDGF и IGF-I. Результат активации – стимуляция пролиферации, ингибирование апоптоза и т.д.

Сигнальный путь фосфоинозитол-3-киназы (PI-3K) – это вторая ветвь RTK сигнальных путей, заключающаяся в активации PI-3K. Изменение в сигнальном каскаде PI-3K ведут к изменению многих клеточных функций – роста клетки, пролиферации, дифференциации, адгезии, выживании клетки.

Все эти сигнальные каскады тесно связаны с Ras-белками. Онкогены Ras это мономерные GTP-связывающие белки, для многих неопластов характерна высокая экспрессия онкогенов Ras (это около 30% неопластов человека). Чтобы неактивный белок-предшественник активировался и вошел в мембрану клетки, необходима модификация цистеинового конца молекулы – фарнезилирование. Очень небольшое количество ферментов, белков в организме должны быть фарнезилированы, поэтому, ингибирование этого процесса является весьма перспективным способом воздействия на сигнальные пути, в которых задействованы Ras-белки. Ингибиторы фарнезилтрансферазы (ФТИ) не только способны вернуть Ras-трансформированные клетки к нормальному фенотипу, но и вызывают регрессию опухоли. Противоопухолевый эффект ФТИ гораздо шире, чем просто Ras-ингибирование и связан не только с Ras-онкогеном, но и с ингибированием сигнальных путей Ras/MAPK и PI-3K.

На основе природных растительных компонентов в ИФАВ РАН ведется разработка новых антинеопластов, которые, ингибируя пост-трансляционный процессинг Ras, затрагивают не только процессы ингибирования роста опухоли, но и процессы выживания клетки. В результате этих работ определен круг перспективных направлений химической модификации природных соединений, наработана методологическая база для проведения исследований как связанных с ингибиторами фарнезилтрансферазы, так и с индукторами апоптоза. Поскольку ингибиторы фарнезилтрансферазы затрагивают только клетки с выраженной экспрессией онкогена Ras, нормальные клетки не будут подвержены воздействию и останутся неповрежденными. Таким образом, на примере ФТИ на основе природных соединений показана возможность разработки компонентов направленной терапии неопластов.

## РАЗДЕЛ 1

### ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

#### АНАЛОГИ ФИТАНОВОЙ КИСЛОТЫ – АКТИВАТОРЫ ХОЛЕСТЕРИН-ЭСТЕРАЗЫ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА

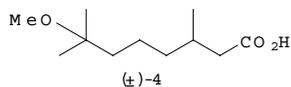
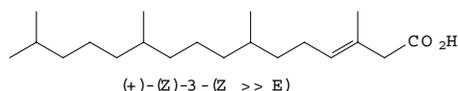
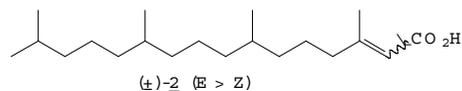
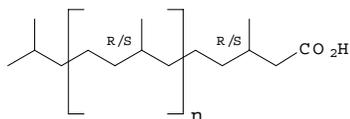
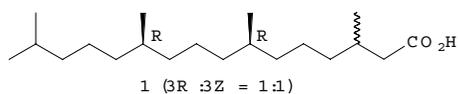
*Э.П. Серебряков<sup>1</sup>, Г.М. Жданкина<sup>1</sup>, Г.В. Крышталъ<sup>1</sup>, А.Г. Нигматов<sup>1</sup>,  
А.Н. Орехов<sup>2</sup>, В.В. Тертов<sup>2</sup>, Л.В. Филатова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва;*

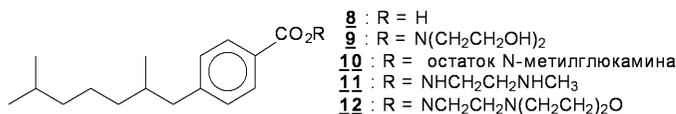
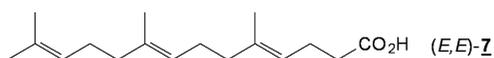
<sup>2</sup> *Институт экспериментальной кардиологии Минздрава РФ, Москва*

Лечение гиперхолестеринемии ингибиторами ОМГ-КоА редуктазы тормозит побочно и биосинтез убихинона-10, что ведет к развитию разных патологий. Другой подход состоит в коррекции дисбаланса холестерина (ChOH) и его эфиров (ChOCOR) в липопротеинах плазмы крови путём регулирования активности ферментов, катализирующих гидролиз ChOCOR.

Авторами получены рацемические аналоги фитановой кислоты **1** (диетарного метаболита хлорофилла) и изучена их способность ускорять гидролиз ChOCOR *in vitro* в присутствии холестерин-эстеразы печени человека (ХЭПЧ) [1]. В концентрации  $1 \times 10^{-4}$  моль/л кислоты (**±-2**, (**±**)-(Z)-**3** и (**±**)-**4** резко повышают скорость гидролиза [<sup>3</sup>H,<sup>14</sup>C]-холестерилпальмитата на обоих пиках активности ХЭПЧ. C<sub>20</sub>-аналог с тремя сопряженными C=C связями и все C<sub>15</sub>-аналоги почти не влияют на ХЭПЧ. Кислоты (**±**)-**1**, (**±**)-**5** и (**±**)-**6** при pH 6 ускоряют, а при pH 4.5 – тормозят гидролиз меченого субстрата.



Фарнезилуксусная кислота (E,E)-**7** и рацемическая кислота **8** повышают активность ХЭПЧ на ~40% [1], а амфифильные амиды **9-12** на 90–220% (p < 0.05)<sup>2</sup>.



### Литература

1. *Серебряков Э.П. и сопр.* // Хим.-фарм. журн. 2005. 39. (В печати).

## СИНТЕЗ НОВЫХ ТЕРПЕНОИДОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

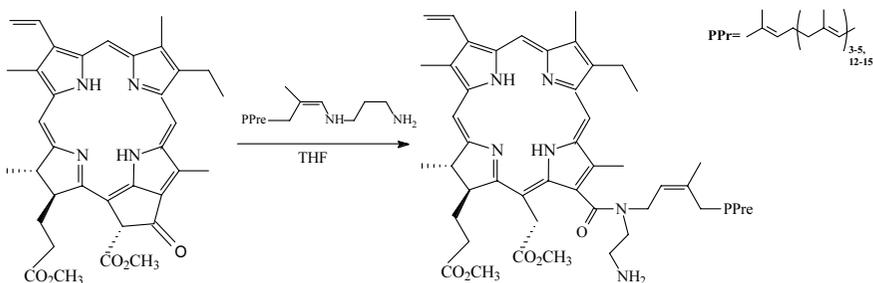
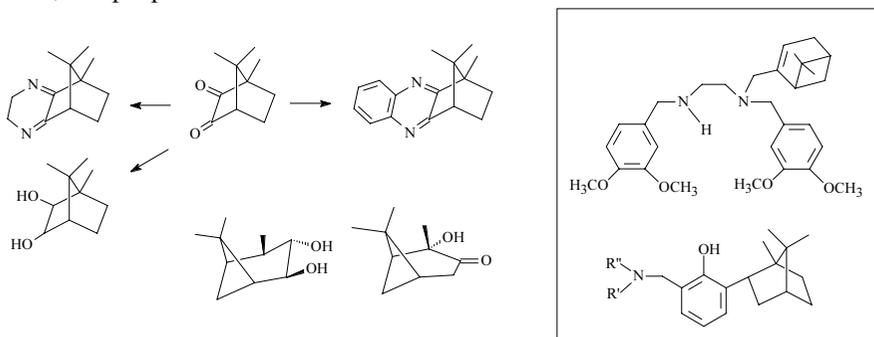
*А.В. Кучин*

*Институт химии КомиНЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, info@chemi.komisc.ru*

Химическая модификация терпеновых соединений, в частности, введение кислород- и азотсодержащих функций в молекулу, существенно усиливает физиологическую активность. Наш подход базируется на применении доступных природных энантиомерно чистых полифункциональных циклических и алифатических терпеноидов.

Предполагается разработать препараты, которые могут быть использованы как ингибиторы множественной лекарственной устойчивости, в которых в качестве алкилирующего агента используются бетулапrenoлы или бициклические монотерпеноиды. Наиболее доступными источниками полипrenoлов являются зеленые части растений. Полипrenoлы растений обладают иммуномодулирующей, противовоспалительной, гепатопротекторной и другими видами активности. Синтез оптически активных полифункциональных терпенов базируется на широко распространенном и доступном природном монотерпене – альфа-пинене. Получены оптически активные диолы, кетолы, дикетоны, имины и амины пинановой и борнмановой структуры.

Разработаны методы синтеза новых терпенофенолов путем алкилирования дигидроксибензолов и фенолов камфеном, пиненом и полипrenoлами. Проведена функционализация полученных ранее терпенофенолов, синтезированы аминопроизводные, гидроксилсодержащие соединения и осуществлен компьютерный прогноз их биологической активности с помощью программы PASS.



# СЕЛЕКТИВНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ВЕЩЕСТВ СОЛОДКОВОГО КОРНЯ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

*Л.А. Балтина<sup>1</sup>, А.Г. Покровский<sup>2</sup>, J. Cinat<sup>3</sup>, Г.А. Толстиков<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> *Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, г. Уфа, e-mail: baltina@anrb.ru;*

<sup>2</sup> *Государственный научный центр «Вектор», г. Новосибирск;*

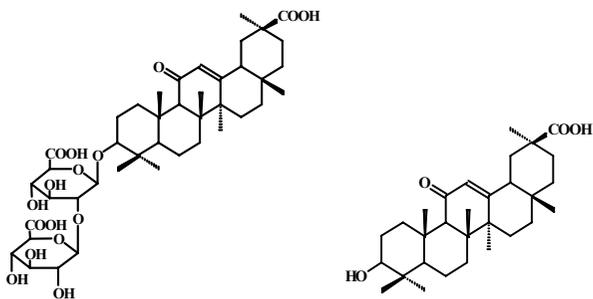
<sup>3</sup> *Institute of Medical Virology, Johann Wolfgang Goete University Frankfurt, Germany;*

<sup>4</sup> *Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск*

Создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения и профилактики социально опасных вирусных инфекционных заболеваний (гепатиты В и С, ВИЧ, SARS, герпес, грипп и др.) является одной из важнейших проблем медицины, фармакологии и медицинской химии. Поиск новых противовирусных средств связан как с выявлением соединений новых структурных типов с уникальным механизмом действия, так и с химической модификацией уже известных лекарственных веществ, в том числе природного происхождения. К числу природных соединений, представляющих большую ценность в качестве основы при создании новых препаратов для лечения и профилактики вирусных инфекций, относится глицирризиновая кислота (ГК) – основной тритерпеновый гликозид корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) и уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisher). ГК ингибирует ряд ДНК- и РНК-вирусов (*Vaccinia*, New Castle, Vesicular stomatitis, Herpes simplex, Herpes B, influenza и др.), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатитов А, В, С и др. [1]. Химическая модификация ГК дает неисчерпаемые возможности для поиска новых высокоэффективных соединений, обладающих направленным специфическим действием [2].

Нами оптимизированы методы получения ГК и ее моноаммонийной соли (субстанции препарата глицирам) из корней солодки уральской сибирских популяций. Гидролизом суммы сапонинов корней солодки  $H_2SO_4$  с последующим хроматографированием выделены ряд тритерпеноидов, основным из которых (~50%) является 18 $\beta$ -глицирретиновая кислота (ГЛК).

Путем восстановления ГК в различных условиях синтезированы тритерпеновые гликозиды, являющиеся миметиками минорных сапонинов солодкового корня, содержащие дополнительные двойные связи в агликоне или модифицированную углеводную цепь. Осуществлен селективный синтез новых конъюгатов ГК с аминокислотами, пептидами, аминокислотами, содержащих аминокислоты в углеводной части молекулы гликозида.



Предложены удобные методы получения тритерпеновых гликозидов – аналогов ГК с модифицированной углеводной цепью или агликоном путем гликозилирования метиловых эфиров  $18\beta$ - и  $18\alpha$ -ГЛК и родственных соединений пер-О-ацетатами моносахаридов в присутствии кислот Льюиса ( $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{AgOTf}$ ) и йодсодержащих промоторов (монобромида-йода, N-йодсукцинимида).

Получены новые азотсодержащие производные  $18\beta$ - и 11-дезоксо-ГЛК, содержащие фрагменты диаминов, ароматических и аминокислот, гидразидов и бензальгидразидов. Проведены превращения 11-дезоксо-ГЛК по кольцу А с получением А-нор- и аза-производных. Окислением 11-дезоксо-ГЛК и ее производных получены тритерпеновые производные, содержащие дополнительные оксо- и окси-функциональные группы. Структура полученных соединений установлена с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  высокого разрешения, в том числе с использованием экспериментов 2DE.COSY,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC.

Среди производных и аналогов ГК и ГЛК найдены перспективные ингибиторы ВИЧ и нового респираторного вируса, вызывающего атипичную пневмонию, SARS coV *in vitro*. Показано, что наличие свободной карбоксильной группы в положении С(30) и гликозидной структуры существенно для проявления анти-SARS CoV- активности производных ГК. Получены синергетные композиции ГК и его пента-О-никотината с азидотимидином, ингибирующие обратную транскриптазу ВИЧ-1.

### Литература

1. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // Биоорганическая химия. 1997. Т.23, № 9. С.691–709.
2. Baltina L.A. Chemical modification of Glycyrrhizic acid as a root to new bioactive compounds for medicine // Current Med. Chem. 2003. V. 10, № 2. P.155–171.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ и Австрии 03-03-20004 БНТС-а и Президента РФ № НШ-1488.2003.3.

# ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 5-АРИЛ-2-ТИО-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

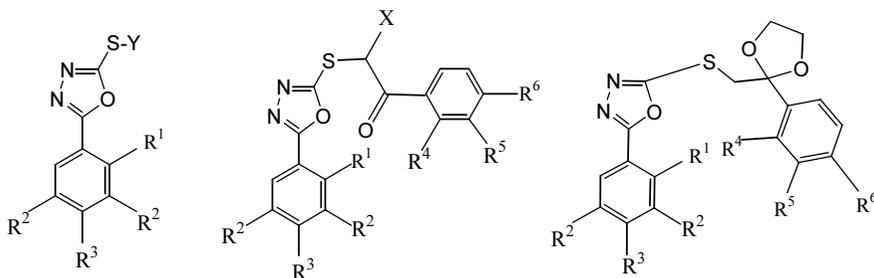
Ф.З. Макаев

Институт химии АН РМ, г. Кишинев, e-mail: flmacaev@cc.acad.md

Общеизвестно, что треть человечества инфицирована *M. tuberculosis*, и приблизительно 10% заражений развивается в активную форму, которая без соответствующего лечения приводит к летальному исходу. Однако эффективность лечения инфекционных заболеваний снижается вследствие известного явления привыкания организма к лекарствам. В случае туберкулеза методика лечения оставалась практически неизменной в течение десятилетий, и как следствие развилось множество стойких форм болезни. Этот факт выдвигает на первый план реальную потребность в развитии более эффективных и быстродействующих препаратов.

Среди широкого класса гетероциклических соединений, 1,3,4-оксадиазолы интересны по нескольким причинам. С одной стороны, эти соединения – хорошие фармакофоры, а с другой – проявляют широкий спектр интересных биологических действий.

В докладе будут представлены оригинальные пути синтеза и результаты исследований зависимости структура-антимикобактериальная активность новых 5-арил-2-тио-1,3,4-оксадиазолов.



$R^1=H, Cl, Br, OH, Me$ ;  $R^2=H, OMe, R^3=H, Cl, OMe, OEt$ ;  $R^4=H, Cl, Me, CH_2Py$ ;  $R^5=H, OMe$ ;  $R^6=H, F, NO_2, Br, Cl, Me, Ph, OMe$ ;  $Y=H, Me$ ;  $X=H, Br$

# НОВЫЙ ПОДХОД К ПЕРОКСИДНОЙ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ

*А.О. Терентьев\*, А.В. Куткин, Ю.Н. Огибин, Г.И. Никишин*

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва,  
e-mail: teren@ioc.ac.ru*

В последние десятилетия установлено, что пероксидные соединения обладают выраженной противомаларийной активностью. В связи с огромным количеством больных малярией (400 млн чел.) и постоянно растущей резистентностью малярийного плазмодия к существующим лекарственным препаратам исследования в области синтеза и применения пероксидных соединений привлекают к себе значительный интерес. В настоящий момент наиболее перспективными пероксидами в плане разработки противомаларийных препаратов являются циклические пероксиды.

В работе предложена и исследована новая методология синтеза геминальных биспероксидных соединений: бисгидропероксидов (**4**), тетраоксанов (**7**) и гексаоксациклононанов (**9**). Методология основана на реакции кеталей и енол-эфиров с веществами, имеющими свободные гидропероксидные группы. Реакции проводятся в среде диэтилового эфира с применением катализаторов – кислот Льюиса и протонных кислот.

До настоящего времени синтез подобных соединений проводили с использованием кетонов в качестве объектов для пероксидирования. Основными недостатками такого подхода являются:

- сложность селективного синтеза пероксидов заданного строения;
- низкие выходы пероксидов в реакциях макроциклических кетонов и кетонов со стерически затрудненным карбонильным реакционным центром;
- отсутствие общих методов синтеза несимметричных пероксидов.

Методология синтеза пероксидов из кеталей и енол-эфиров позволяет в значительной мере преодолеть указанные недостатки. Геминальные бисгидропероксиды **4** селективно с выходами 85–99% получают из кеталей (**2**) и енол-эфиров (**3**) действием пероксида водорода в виде эфирного раствора; реакции катализируют комплексами трехфтористого бора.

---

\* – здесь и далее автор для переписки.

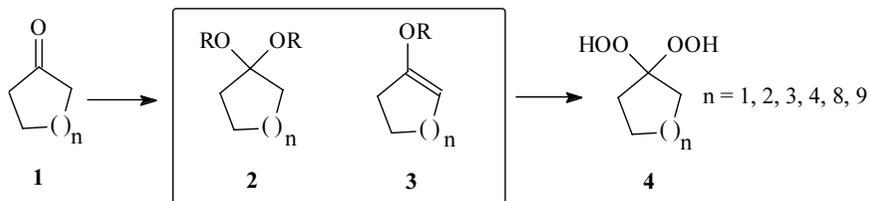


Схема 1. Синтез бисгидропероксидов из кеталей и енол-эфиров

Соединения **4** являются, в свою очередь, полупродуктами в синтезе тетраоксанов **7** и гексаоксациклононанов **9**, которые получены с выходами 40–85%.

Для получения кеталей и енол-эфиров использованы  $C_5$ - $C_{12}$  циклические кетоны, как незамещенные, так и замещенные алкильными заместителями во втором положении.

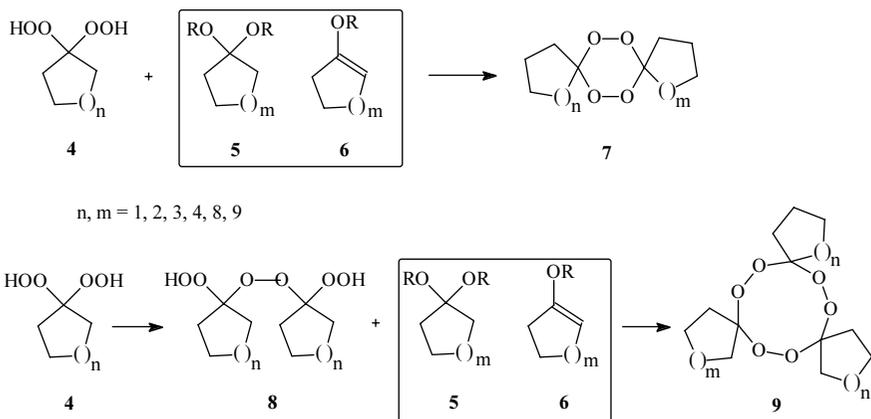


Схема 2. Синтез тетраоксанов **7** и гексаоксациклононанов **9** из бисгидропероксидов **4** кеталей **5** и енол-эфиров **6**

Таким образом, разработана новая общая методология синтеза биспероксидных соединений, которая позволяет получать их селективно, с выходами от умеренных до высоких и с широким варьированием структур целевых продуктов.

С использованием предложенной методологии получено около 50 ранее не известных соединений, строение которых доказано методами РСА,  $^1H$  и  $^{13}C$  спектроскопии ЯМР и данными элементного анализа.

### Литература

1. Alexandre O. Terent'ev, Yuri N. Ogibin, Alexandre V. Kutkin, Maxim M. Platonov, Gennady I. Nikishin. A new method for the synthesis of bishydroperox-

ides based on a reaction of ketals with hydrogen peroxide catalyzed by boron trifluoride complexes // *Tetrahedron Letters*. 2003. V (44). P. 7359–7363.

2. Терентьев А.О., Куткин А.В., Платонов М.М., Воронцов И.И., Антипин М.Ю., Огибин Ю.Н., Никишин Г.И. Синтез пероксидных соединений катализированной трифторидом бора реакцией кеталей и енол-эфиров с пероксидом водорода // *Изв. АН. Сер. хим.* 2004. № 3. С. 650–656.

3. Terent'ev A.O., Kutkin A.V., Starikova Z.A., Antipin M.Yu., Ogibin Yu.N., Nikishin G.I. New preparation of 1,2,4,5-Tetraoxanes // *Synthesis*. 2004. P. 2356–2366.

## **РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ СПОСОБА ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА АРАБИНОГАЛАКТАНА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ, ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ И СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА**

***В.А. Бабкин, Ю.А. Малков, Е.Н. Медведева, Д.В. Бабкин, Л.Г. Колзунова,  
Л.А. Остроухова***

*Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, г.Иркутск,  
e-mail: woodemed@irioch.ru*

В лаборатории химии древесины ИрИХ СО РАН на протяжении ряда лет разрабатывается технология комплексной безотходной переработки биомассы лиственниц сибирской и Гмелина, отличающаяся высокими технико-экономическими показателями, отсутствием отходов производства, замкнутым водооборотом, минимальными затратами тепло- и энергоресурсов. Степень извлечения экстрактивных веществ достигает 85–95% от их содержания в древесине [1]. При этом все извлекаемые вещества сохраняют свои нативные свойства и обладают высокой биологической активностью.

К настоящему времени до промышленного уровня доведена технология получения из древесины лиственницы дигидрокверцетина (ДКВ), на основе которого создан лекарственный препарат Диквертин.

Одним из ценных компонентов, попадающим в отходы при производстве дигидрокверцетина из древесины лиственницы, является арабиногалактан (АГ), содержание которого в исходной древесине достигает 15–20%. АГ – природный водорастворимый полисахарид, макромолекулы которого имеют высоко разветвленное строение и молекулярную массу около 20 000.

АГ обладает широким спектром биологической активности. Он проявляет иммуномодулирующие, митогенные, антимуtagenные, гастропротекторные и антимикробные, а также пребиотические свойства. Присущие ему виды биологической активности в сочетании с высокой мембранотропностью и диспергирующей способностью открывают широкие перспективы использования АГ в медицине, ветеринарии, пищевой и косметической промышленности [2].

В США на основе АГ из западной лиственницы разработаны эффективные иммуномодулирующие и пребиотические биологически активные добавки, улучшающие качество жизни человека. Применение АГ в животноводстве в качестве кормовой добавки позволяет сократить использование антибиотиков.

Несмотря на уникальность свойств арабиногалактана и относительную доступность, в России нет его промышленного производства, в то время как ряд зарубежных фирм производит АГ уже более 30 лет.

Нами разработан технологичный, экономически эффективный и экологически безопасный способ получения сухого АГ высокой степени чистоты, защищенный патентом [3].

Согласно этому способу, экстракция измельченной технологической щепы древесины лиственницы, после удаления из нее ДКВ и других мономерных экстрактивных веществ органическими растворителями, осуществляется водой (гидромодуль от 1 : 1.5 до 1 : 3.6 к массе абсолютно сухого сырья) при температуре 80–90 °С в режиме непрерывной циркуляции в течение 2 ч. Полученный экстракт обрабатывается водным раствором катионного флокулянта, в результате чего происходит очистка его от механических и коллоидных примесей, не удаляющихся обычным фильтрованием. Осветленный экстракт пригоден для концентрирования методом ультрафильтрации. Найдены оптимальные условия фильтрации, позволяющие концентрировать экстракт до содержания в нем сухих веществ ~40%. В процессе ультрафильтрации наряду с концентрированием происходит дополнительная очистка экстракта от примесей ДКВ, которые практически полностью переходят в фильтрат. Кроме того, при ультрафильтрации экстракт очищается от содержащихся в исходном экстракте катионов металлов. Ультрафильтрация проводится на мембранном модуле рулонного типа с использованием промышленных ацетатцеллюлозных мембран.

Выделение из концентрата сухого товарного продукта осуществляется распылительной, лиофильной сушкой или сушкой в «кипящем» слое.

Прошедший через ультрафильтрационную мембрану фильтрат без дополнительной обработки смешивается со свежей водой и повторно используется для экстракции.

Разработанный способ имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с известными:

- экстракция АГ осуществляется из древесины лиственницы после извлечения из нее дигидрокверцетина и смолистых веществ, что позволяет получать экстракт достаточно высокой степени чистоты;
- позволяет сократить количество стадий, отказаться от дорогостоящего оборудования (центрифуги непрерывного действия и др.) и снизить энергетические затраты;
- исключает использование дорогостоящих сорбентов, а также токсичных и легковоспламеняющихся органических растворителей;
- позволяет получать из водных экстрактов АГ концентраты с содержанием сухих веществ до 40%;
- позволяет осуществить замкнутый водооборот, что приводит к снижению расхода воды и значительному сокращению количества стоков.

На основе этого способа разработана технология промышленного получения арабиногалактана. Проведены опытно-промышленные испытания, наработаны опытные партии продукта высокой степени чистоты.

Для внедрения новых пребиотических растворимых пищевых волокон на основе АГ в пищевую промышленность, ветеринарию, медицину необходимо провести работы по сертификации продукта. Необходимы также углубленные медико-биологические исследования АГ, которые позволят создать на его основе средство, обеспечивающее поддержание полезных бифидобактерий и лактобацилл в желудочно-кишечном тракте и укрепление иммунной системы человека и животных.

### Литература

1. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Иванова С.З., Иванова Н.В., Медведева Е.Н., Малков Ю.А., Трофимова Н.Н., Федорова Т.Е. Продукты глубокой химической переработки биомассы лиственницы. Технология получения и перспективы использования // Российский химический журнал. 2004. Т.XLVIII, N 3. С. 62-69.
2. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования (Обзор) // Химия растительного сырья. 2003. № 1. С. 27–37.
3. Бабкин В.А., Колзунова Л.Г., Медведева Е.Н., Малков Ю.А., Остроухова Л.А. Способ получения арабиногалактана // Решение о выдаче патента по заявке № 2003122811/04 (025109) от 28.01.2005.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ЛИПИДОВ В ОТХОДАХ ПРОИЗВОДСТВА РИСА И ГРЕЧИХИ

*Е.Д. Шкорина, С.В. Исай, Л.А. Земнухова*

*Институт химии ДВО РАН, г. Владивосток, e-mail: shkorina@ich.dvo.ru*

В процессе выращивания зерна риса и гречихи и получения из нее крупы образуются многотоннажные отходы в виде плодовых оболочек (или шелухи, или лузги) и мелких остатков зерна, которые концентрируются на предприятиях, производящих крупу. Размер частиц в таких отходах изменяется в диапазоне 0,05 – >4 мм, а химический состав образцов разных фракций различен между собой. При рассеивании отходов на две фракции – больше и меньше 2 мм, происходит практически полное отделение целых плодовых оболочек, которые могут использоваться как сырье для получения, например, таких химических веществ, как аморфный кремнезем, ксилит, от мучки (или отрубей), содержащих смесь частиц шелухи и зерна, из которых можно выделять другие вещества, например, фитин [1]. Масса мелкой фракции в отходах зависит от сорта растения и используемой предприятием технологии и техники.

Данная работа является продолжением исследований химического состава отходов производства риса и гречихи и посвящена изучению состава и содержания липидов, содержащихся в их мелких фракциях.

Установлено, что содержание общих липидов в отходах производства риса и гречихи находится в диапазоне 0,97–2,65%. Показано, что набор нейтральных липидов многообразен и по качественному составу практически не отличается от образца сравнения – сои (бобы). Изучен качественный состав фосфолипидов (ФЛ), который указывает, что в отходах переработки риса содержится только два представителя из группы ФЛ (фосфатидилхолин и фосфатидилинозит), тогда как набор ФЛ в отходах гречихи более разнообразен и не только сравним по составу с набором ФЛ сои, но и по отдельным показателям превосходит её. Так, если в сое нами обнаружены следовые количества фосфатидилинозита (ФИ), то в шелухе гречихи его содержание так же высоко, как фосфатидилхолина. Это позволяет рассматривать отходы переработки гречихи как вполне реальный источник препаративного выделения ФИ.

Установлено также, что во всех изученных образцах сырья основным по количеству веществ является моногалактозилдиглицерид (МГДГ). Поэтому можно предположить, что мелкие фракции отходов производства риса, содержащие, согласно полученным результатам, минимальный по сравнению с отходами гречихи или соей набор ФЛ, могут быть использованы для извлечения гомогенного соединения МГДГ.

Фосфолипиды и моногалактозилдиглицериды, обнаруженные в составе исследованных отходов, относятся к числу важных в биологическом отношении веществ, применяющихся в медицине, пищевой и фармацевтической промышленности. Стоимость индивидуальных продуктов довольно высока, поэтому целесообразно предусматривать их выпуск при разработке комплексной схемы утилизации отходов производства риса и гречихи.

### Литература

1. Сергиенко В.И., Земнухова Л.А., Егоров А.Г., Шкорина Е.Д., Васильюк Н.С. // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). 2004. Т. 48, № 3. С. 116–122.

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ХИНОЛОНА

*А.А. Ботева, О.П. Красных*

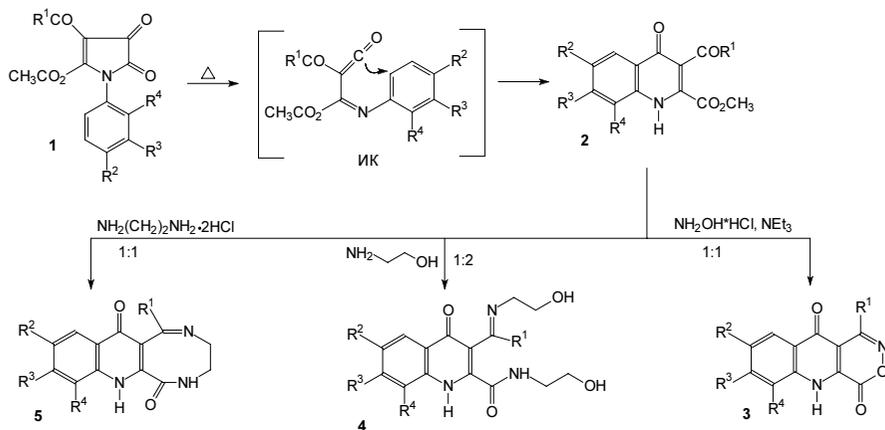
*Пермская государственная фармацевтическая академия, НОЦ  
г. Пермь, e-mail: Anastasia\_AB@mail.ru*

Производные 4-хинолонов уже давно нашли применение в медицинской практике в качестве антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Исследования последних лет выявили противоопухолевую активность соединений данного ряда, которую связывают с их способностью ингибировать топоизомеразу II млекопитающих.

Несмотря на многочисленность работ, посвященных синтезу и биологической активности 4-хинолонов, синтез новых соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, представляется целесообразным [1].

Термолиз 1-арил-4-ацил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирроldионов **1** в инертных высококипящих растворителях приводит к образованию 4-хинолонов **2**, которые благодаря наличию метоксикарбонильной и ацильной групп могут быть использованы для наработки различных рядов соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент.

Нами было осуществлено взаимодействие 4-хинолонов **2** с бифункциональными нуклеофильными реагентами – этаноламином, этилендиамином и гидроксиламином. При соотношении реагент-субстрат 1:1 образуются продукты внутримолекулярной циклизации, содержащие дополнительный гетероцикл, конденсированный с 4-хинолоновым фрагментом.



$R^1 = C_6H_5, C_4H_9S; R^2 = H, Cl, Br, I, CH_3, CO_2Et; R^3 = H, CH_3; R^4 = H, Cl, CH_3, CN.$

Соединения 4 и 5 проявили слабую туберкулостатическую активность в концентрации 128 мкг/мл. Антираковая активность синтезированных соединений изучается.

### Литература

1. *Quinolone Antimicrobial Agents*, 3rd ed, D.C. Hooper and E. Rubinstein (eds.). ASM Press, Washington, 2003.

Выражаем благодарность сотрудникам Института туберкулеза Университета Иллинойса (Чикаго) и его директору проф. С.Г. Францблау за исследование анти-туберкулезной активности наших соединений.

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА – АМИНОТЕРПЕНОФЕНОЛЫ И ПРЕНИЛИРОВАННЫЕ ФЕНОЛЫ

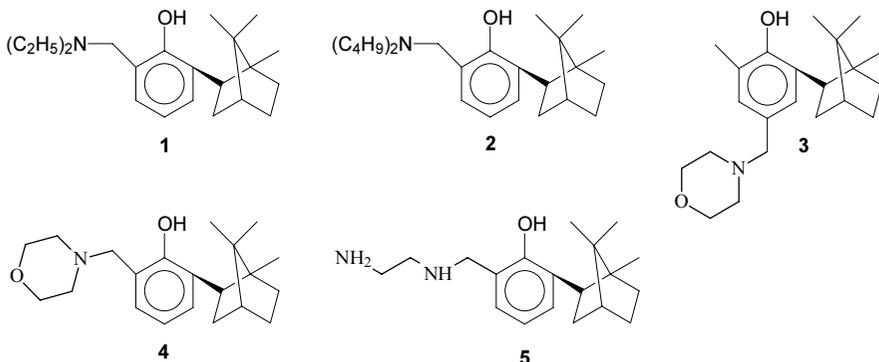
*Е.В. Буравлёв, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин*

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

Одним из факторов образования злокачественных опухолей является появление в организме избыточного количества свободных радикалов. Способность нейтрализовать свободные радикалы и тем самым умень-

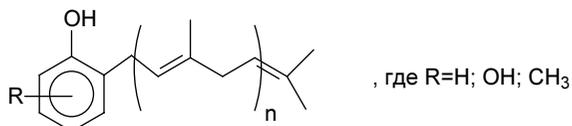
шать повреждающее действие радикалов по отношению к биомакромолекулам является важным свойством аминифенолов. Производные *орто*-аминофенола, как и многие другие синтетические и природные антиоксиданты, могут быть эффективны в предотвращении ряда заболеваний, включая вирусные инфекции, онкологические заболевания. Реакция Манниха – аминотетилирование ароматических соединений с подвижным атомом водорода – имеет большое значение для синтеза и модификации природных веществ и фармакологических препаратов. И кроме того, она обеспечивает удобный подход ко многим синтетическим строительным блокам, т.к. аминогруппа может быть легко переведена в другие функциональные группы.

В работе представлен ряд аминифенолов (1-4), синтезированных по реакции Манниха на основе изученных нами ранее терпенофенолов. Выход третичных аминифенолов составил 90%, вторичных аминифенолов (5) – 30% при 60%-ной конверсии.



*Орто*-пренилированные фенолы играют важную роль во многих промежуточных биологических процессах, проявляют широкий спектр интересных физиологических активностей. Пренилированные фенолы и их производные являются важными антибактериальными агентами, подавляют биосинтез простагландина, имеют антигрибковую, противоопухолевую, анти-Альцгеймера активности.

В данной работе представлены исследования по синтезу *орто*-пренилированных фенолов (6).

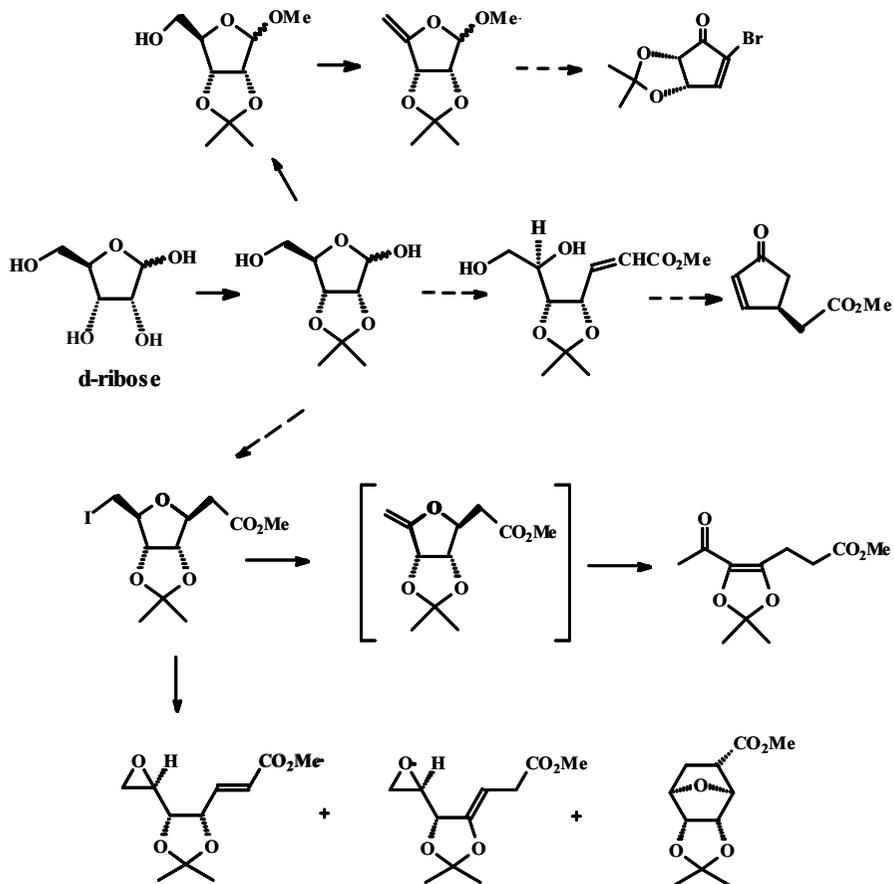


# ХИРАЛЬНЫЕ БЛОКИ ДЛЯ ЦИКЛОПЕНТАНОИДОВ ИЗ D-РИБОЗЫ

*З.Р. Валиуллина, Н.А. Иванова, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов*

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

Получение энантиомерно чистых природных соединений является одной из основных задач современного органического синтеза. На основе доступной D-рибозы нами разработаны синтезы ряда хиральных блоков для циклопентаноидов. В ходе выполнения проекта обнаружены новые неожиданные перегруппировки и превращения.



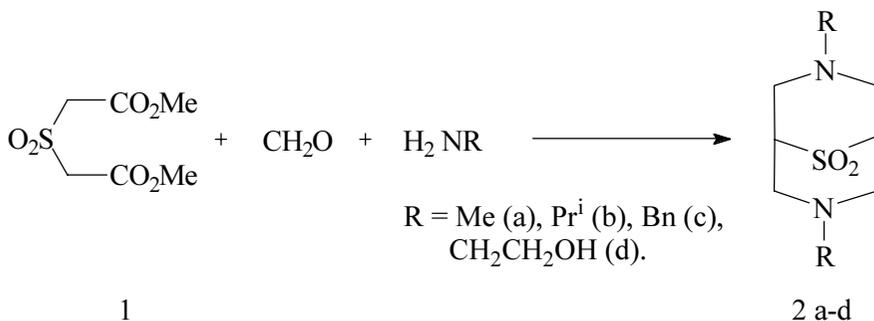
# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НОВОГО КЛАССА СОЕДИНЕНИЙ РЯДА 9-ТИА-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9,9-ДИОКСИДОВ

*Л.И. Власова, Н.З. Байбулатова, М.С. Юнусов*

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

В данной работе впервые осуществлен синтез неизвестных ранее 9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксидов из бис-(метоксикарбонилметил)сульфона (**1**) в условиях реакции Манниха. Необходимо подчеркнуть, что к началу наших исследований попытки получения подобных соединений были безуспешными [1]. Выбор сульфона **1** не случаен, так как наличие в его структуре активных метиленовых групп, как и в случае ацетондикарбоновой кислоты [2], предполагает возможность его превращения в 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны.

Нами установлено, что кипячение водно-метанольного раствора сульфона **1** с формальдегидом и 25%-ным метиламином (мольное соотношение реагентов 1 : 4 : 2 соответственно) при pH 7.5-8 приводит с выходом 26% к 3,7-диметил-9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксиду (**2a**). Необходимый pH раствора устанавливали путем прибавления раствора NaOH. Аналогично протекает конденсация сульфона **1** с формальдегидом и изопропиламином, в результате которой 3,7-диизопропил-9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксид (**2b**) образуется с выходом 32%. При замене в этой реакции изопропиламина на бензиламин или 2-аминоэтанол были получены соответствующие производные 9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксидов (**2c**) или (**2d**) с выходами 10 %.



Образующиеся в результате реакции бициклы **2a-d** не содержат в молекуле сложноэфирных групп. По-видимому, в процессе образования их

происходит гидролиз метоксикарбонильных групп с последующим декарбокислированием кислотного фрагмента.

### Литература

1. *Baliah V., Rangarajan T.* // Chem.Soc. 1954. P. 3068.
2. *Jeyaraman R., Avila S.* // Chem.Rev. 1981.V.81, № 2. P. 149–174.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе» и гранта Президента РФ НШ- 139.2003.3.

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ХЛОРИДА МЕДИ С ПИРАНОВЫМ ПРОИЗВОДНЫМ АНИЛИНА

*Р.К. Гайфутдинова<sup>1</sup>, И.Г. Конкина<sup>2</sup>, В.Н. Байматов<sup>1</sup>, М.М. Мурза<sup>1</sup>,  
В.Н. Майстренко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Башкирский государственный университет, г. Уфа,  
e-mail: rkgafutdinoya@mail.ru;*

<sup>2</sup> *Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа*

Комплексы переходных металлов с биологически активными лигандами в ряде случаев проявляют большую биологическую активность и обладают меньшей токсичностью по сравнению с исходными лигандами. Это открывает возможность их применения в медицине и биохимии. Координационные соединения хлорида меди с некоторыми производными анилинов оказались биореакционноспособными, что проявилось в широком спектре их антимикробной активности.

Нами синтезировано координационное соединение дихлоротетра{4-(5,6-дигидро-4-метил-2Н-пиран-5-илокси)-бензилиден-4<sup>1</sup>-октадецилоксианилин}-медь. Полученный комплекс представляет собой негигроскопичный черный порошок, растворимый в этаноле, хлороформе и других органических растворителях. Температура разложения его составляет 142 °С. Молекулярная масса выделенного соединения брутто-формулы  $(C_{37}H_{54}NO_3)_4 CuCl_2$ , определенная криоскопическим методом в бензоле, равна 2375 у.е., что менее, чем на 2% отличается от рассчитанного по элементному составу.

Для выяснения донорных атомов, принимающих участие в образовании координационных связей, были привлечены ИК-спектры исходного лиганда и синтезированного комплекса. Отнесение полос проводилось по литературным данным. Было показано, что полосы, предположительно отнесенные к валентным колебаниям бензольного кольца, связей С-О-С эфирной группировки и пиранового кольца, практически не сдвигаются при комплексообразовании, в то время как полоса поглощения, отнесенная к  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , претерпевает существенный сдвиг. Таким образом, анализ ИК-спектров позволяет сделать вывод, что координация атома меди осуществляется через атомы азота С=N связей.

В низкочастотной области ИК-спектра координационного соединения отмечено присутствие полос в области  $310\text{--}320\text{ см}^{-1}$ , отнесенных к связям медь – хлор, а полосы в области  $400\text{ см}^{-1}$  являются характерными для валентных колебаний медь – азот в плоских структурах комплексов меди (II).

Данный вывод находит подтверждение и при исследовании ЭСП комплекса в этаноле. Его интенсивно окрашенные темно-красные растворы в данном растворителе содержат полосу переноса заряда в интервале  $42\ 000\text{--}43\ 000\text{ см}^{-1}$ , а в видимой области – полосу поглощения, отнесенную к  $d\text{-}d$ -переходу в ионе меди (II). Энергетическое положение этой полосы ( $22\ 000\text{ см}^{-1}$ ) также свидетельствует о плоскоквадратной структуре координационного узла, в котором атом меди, очевидно, связан с четырьмя атомами азота четырех молекул лиганда. Два атома хлора, вероятно, находятся во внешней координационной сфере.

Значение эффективного магнитного момента данного соединения при 298 К составляет 2,10 МБ, что соответствует моноядерному строению комплекса.

Отсутствие воды в составе соединения доказано титрованием по Фишеру и дериватографическим анализом.

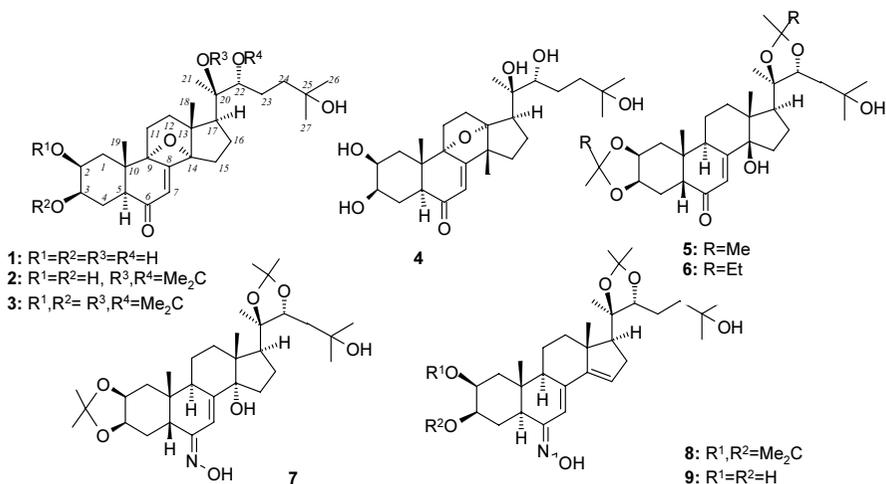
ЛД<sub>50</sub> синтезированного комплекса составило 1100 мг/кг (для мышей), что позволяет отнести его к классу малотоксичных соединений. Исследования показали, что его растворы обладают противомикробным действием как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальная бактериостатическая концентрация данного соединения в отношении золотистого стафилококка составляет 300–500 мкг/мл, что в 2–4 раза превышает активность хлорамина, так же, как и минимальная бактерицидная концентрация.

# СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА

*А.Ф. Гилязов, Н.А. Вескина, И.В. Галаятдинов, С.А. Башкатов,  
В.Н. Одинокоев*

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

Экдистероиды по своей структуре относятся к полигидроксилированным стероидам и образуют относительно новую группу природных низкомолекулярных биорегуляторов. Для них обнаружены анаболический, антиоксидантный, противоопухолевый и другие биоэффекты. Путем химических трансформаций доступных фитоэкдистероидов могут быть получены биологически более активные аналоги. Так, сообщалось, что производные 20-гидроксиэкдизона по карбонильной группе показали более высокую противоопухолевую активность.



Нами исследована противовоспалительная активность синтезированных 9,14- (**1-3**) и 9,13- (**4**) оксапроизводных, 14 $\beta$ -эпимеров (**5, 6**), оксима (**7**) и 14,15-ангидропроизводных оксимов (**8, 9**). Препаратами сравнения служили преднизалон и нестероидное противовоспалительное средство ортофен. Эксперименты выполнены на белых инбредных крысах на онкометрической модели каррагенинового воспаления. Препараты вводились внутривенно за 1 час до формирования отека в дозе 10 мг/кг. Результаты регистрировали через 3 и 24 часа после начала эксперимента.

Полученные данные позволяют констатировать наличие выраженной противовоспалительной активности у четырех синтезированных производных 20-гидроксиэкдизона: оксетанов **2** и **3**, 14 $\beta$ -эпимера (**5**) и оксима (**7**). Эти соединения являются перспективными для дальнейшего изучения их фармакологической активности.

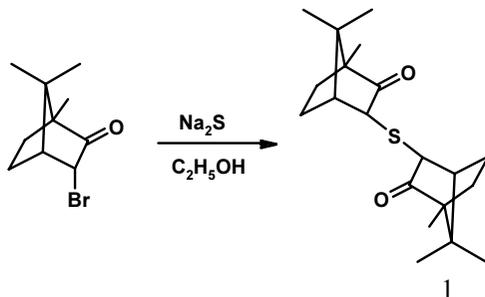
## СИНТЕЗ ТЕРПЕНОВЫХ СУЛЬФИДОВ БОРНАНОВОГО И МЕНТАНОВОГО РЯДА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

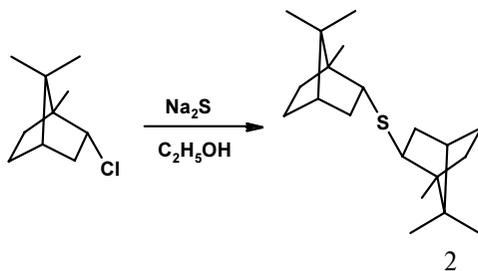
*П.Н. Казаков, С.Н. Субботина, С.А. Рубцова, А.В. Кучин*

*Институт химии КомиНЦ УрО РАН, г. Сыктывкар,  
e-mail: rubtsova-sa@chemi.komisc.ru*

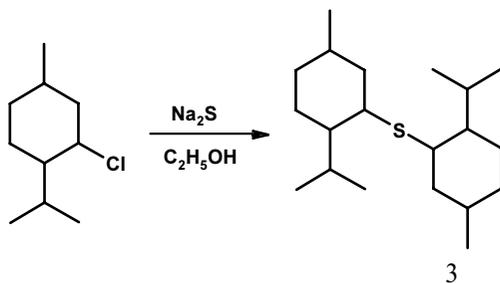
Терпеновые сульфиды, полученные на основе доступных природных соединений, представляют значительный интерес как перспективные потенциальные физиологически активные соединения с противовирусной, антибактериальной, антипаразитарной и противоопухолевой активностями. Низкая токсичность терпеновых сульфидов обеспечивается сочетанием в одной молекуле терпенового фрагмента и сульфинильной группы.

Нами получены симметричные терпеновые сульфиды борнанового ряда взаимодействием бромкамфоры и борнилхлорида с сульфидом натрия (**1,2**):

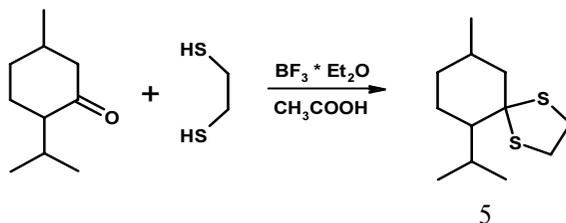
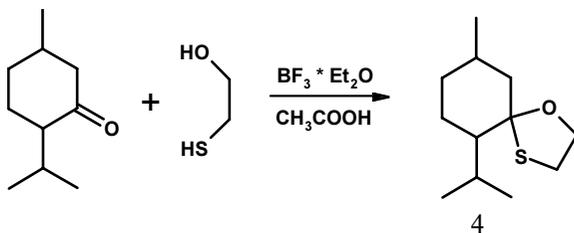




По этой же реакции синтезирован диментилсульфид (3):



Для синтеза оксо- и дитиоланов использованы ментон, меркаптоэтанол и 1,2-этандитиол: (4,5):



Структура терпеновых сульфидов подтверждена методами ИК- и ЯМР-спектроскопии.

# СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИЭФИРОВ НА ОСНОВЕ ИЗОСТЕВИОЛА И ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

*В.Е. Катаев<sup>1</sup>, О.И. Милицина<sup>1</sup>, И.Ю. Стробыкина<sup>1</sup>, О.В. Федорова<sup>2</sup>,  
М.С. Валова<sup>2</sup>, Г.Л. Русинов<sup>2</sup>, М.Н. Зуева<sup>3</sup>, Г.Г. Мордovской<sup>3</sup>, А.Г. Толстиков<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> ИОФХ им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН, г.Казань;

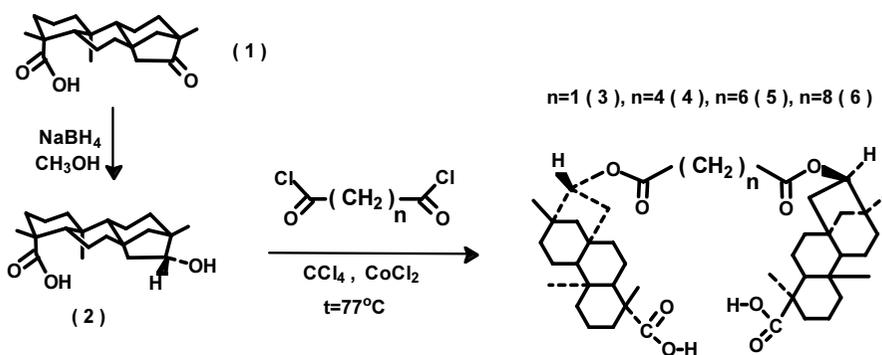
<sup>2</sup> ИОС УрО РАН, г.Екатеринбург;

<sup>3</sup> НПО «Фтизиопульмонология», г.Екатеринбург;

<sup>4</sup> ИТХ УрО РАН, г.Пермь,

e-mail: kataev@iopc.knc.ru

Природные соединения, выделяемые из высших растений, представляют собой чрезвычайно перспективную основу для дизайна новых биологически активных соединений, поскольку даже незначительные изменения их химического строения и молекулярной структуры приводят к существенным изменениям активности. Мы синтезировали производные дитерпеноида изостевиола (*энт*-16-оксобейеран-19-овая кислота), имеющие два *энт*-бейерановых каркаса, соединенных полиметиленовыми спейсерами по атомам C<sup>16</sup>, и изучили их противотуберкулезную активность. Изостевиол (1) был получен кислотным гидролизом гликозидов, содержащихся в растении *Stevia rebaudiana* Bertoni. Взаимодействием с боргидридом натрия из него с выходом 80% была получена оксикислота (2). Реакция идет стереоспецифично с образованием 16(*R*)-диастереомера.



Взаимодействием соединения (2) с хлорангидридами двухосновных карбоновых кислот с выходами 30–35% (после хроматографирования на силикагеле) были синтезированы диэфиры изостевиола (3)–(6). Среди побочных продуктов реакции были идентифицированы макроциклические соединения, представляющие собой смешанные ангидриды кислот.

Строение соединений (3)–(6) было установлено методами ИК-спектроскопии, спектроскопии ПМР, масс-спектрометрии MALDI-TOF. Структура продуктов (3) и (4) установлена также методом РСА.

Показано, что диэфиры на основе изостевиола и дикарбоновых кислот (3)–(6) проявляют умеренную туберкулостатическую активность в опытах *in vitro* отношении лабораторной культуры *Mycobacterium tuberculosis* (H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>) (минимальные ингибирующие концентрации 50–12,5 мкг/мл). Увеличение активности в ряду (3) (6) коррелирует с увеличением их способности к транспорту ионов Fe(III) через жидкую хлороформную мембрану. Степени экстракции и реэкстракции в случае диэфира (6) равны 34%. Интересно отметить, что диэфир (6), проявляя активность на уровне препарата пиразинамид, не имеет ни пиразинового кольца, ни даже атома азота, следовательно, у него совершенно другое фармакологическое действие.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 04-03-32133, 04-03-32063, 04-03-96011) и Фонда МНТЦ (проект № 708).

## ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РАЗЛОЖЕНИЯ *N*-НИТРОЗО-*N*-ЦИКЛОПРОПИЛМОЧЕВИН *IN VIVO*

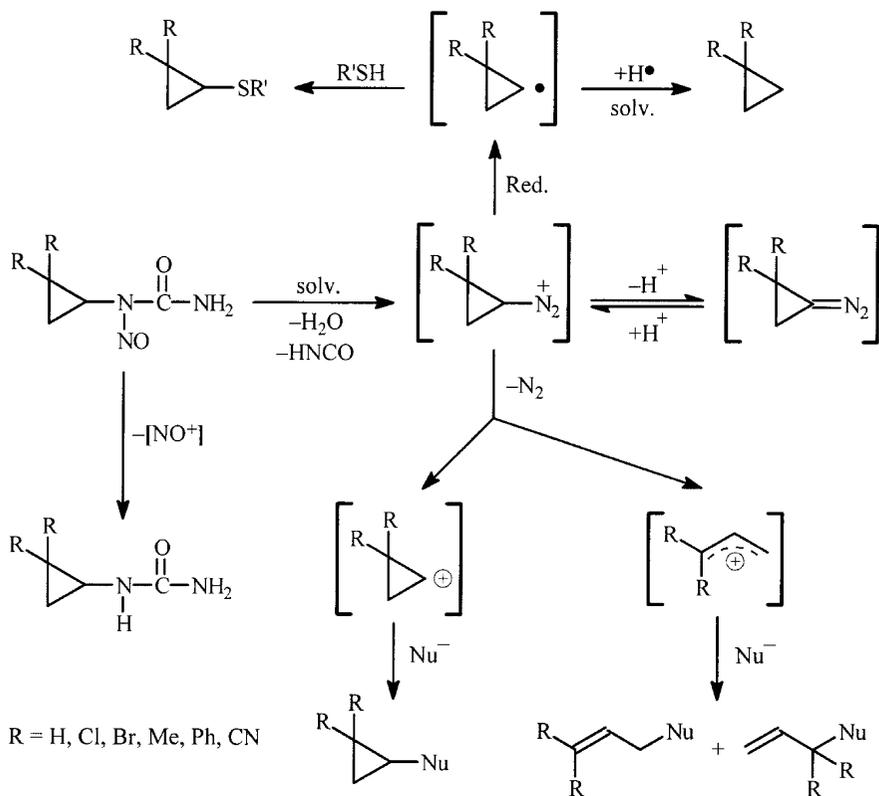
*И.П. Клименко, Е.В. Шулишов, Ю.В. Томилов*

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва,  
e-mail: tom@ioc.ac.ru*

Алкилнитрозомочевинины являются известным классом противоопухолевых препаратов, действие которых основано на их способности при гидролитическом распаде генерировать ионы диазония – частицы алкилирующие ДНК. Способность большинства препаратов данной группы проникать через гематоэнцефалический барьер позволяет эффективно использовать их в комплексной химиотерапии некоторых видов опухолей.

Наши последние исследования [1] показали, что разложение *N*-нитрозо-*N*-циклопропил-мочевин (НЦМ) в протонных растворителях существенно отличается от других алкил-нитрозомочевин. Так, существенную роль играет реакция денитрозирования, что позволяет считать НЦМ донорами NO. Помимо этого, при генерировании иона циклопропилдиазо-

ния в присутствии восстановителей, таких как гидрохинон или тиофенол, нами идентифицированы соединения, предполагающие промежуточное образование циклопропильного радикала, что является первым примером генерирования данного интермедиата в реакциях с участием циклопропилидазона.



Полученные данные делают актуальными биологические исследования НЦМ.

### Литература

1. Клименко И.П., Томилов Ю.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 2. С. 359–370.

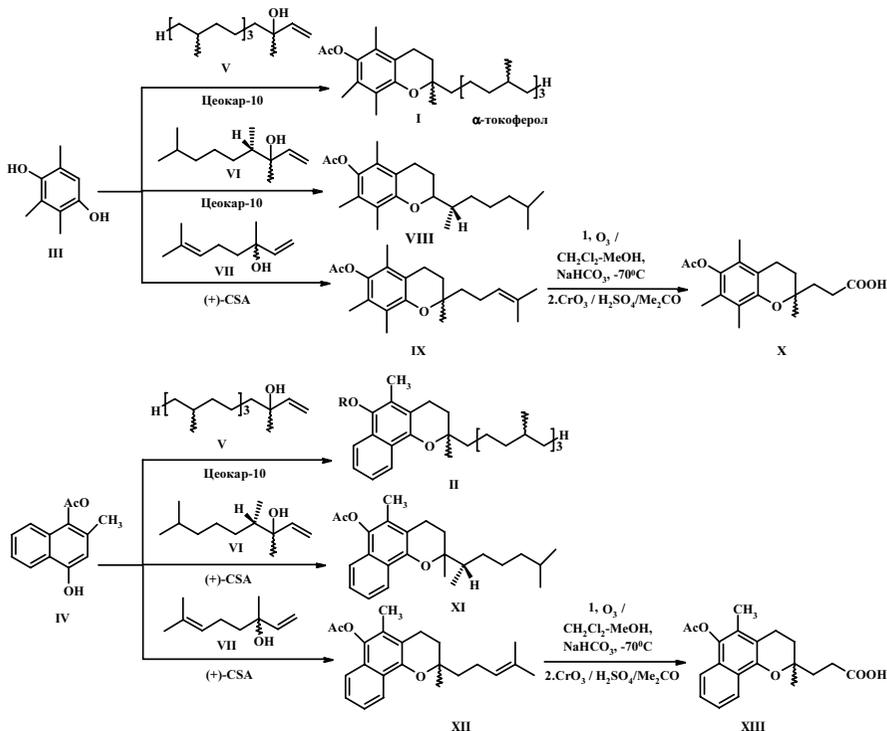
## СИНТЕЗ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ХРОМАНОВ И БЕНЗОХРОМАНОВ

*О.В. Кнышенко, Т.И. Парфенова, А.Ю. Стивак, В.Н. Одинокоев, С.А. Башкатов*

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

Природный антиоксидант –  $\alpha$ -токоферол (витамин Е), обладающий способностью ингибировать перекисное окисление липидов, широко используется для уменьшения токсических явлений, вызываемых различными химическими соединениями. Циклический изомер дигидропроизводного витамина  $K_1$  – 2,5-диметил-2-(4',8',12'-триметилтридекан-1-ил)-6-гидроксibenzo[h]хроман (нафтотокоферол) (**II**) в ~7 раз превосходит по своей антиоксидантной активности  $\alpha$ -токоферол (**I**).

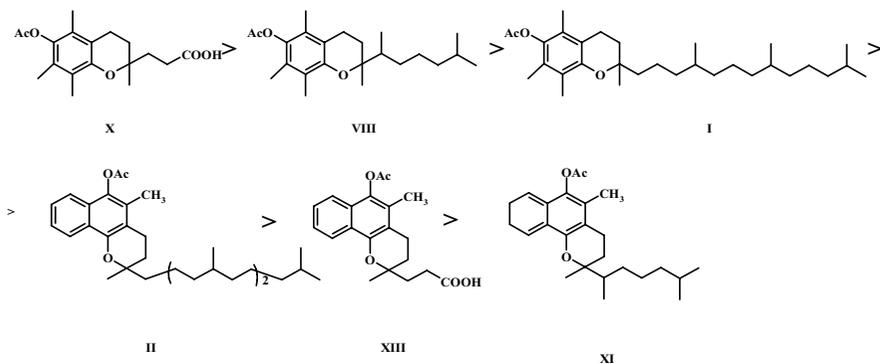
Нами синтезированы и исследованы на гепато- и мембранопротекторную активность аналоги  $\alpha$ -токоферола – хроманы **II**, **VIII-XIII** на моделях острого отравления четыреххлористым углеродом неинbredных крыс. В качестве препарата сравнения использовали  $\alpha$ -токоферол (**I**) и известный гепатопротектор силибор.



Синтез хроманов осуществлен реакцией конденсации триметилгидрохинона **III** или моноацетата менадиола **IV** с винилкарбинолами **V** и **VI** под действием ранее не использованного в этой реакции катализатора – алюмосиликата «Цеокар-10». Хроманы **IX** и **XII**, содержащие в боковой цепи изопропилиденовую группу, синтезированы в присутствии (+)-камфорсульфокислоты. Путем озонолитического расщепления двойной связи хроманы **IX** и **XII** превращены в кислоты **X** и **XIII**.

Гепатопротекторную активность соединений определяли по коэффициенту эксимеризации пирена, характеризующего микровязкость эритроцитарных мембран и представляющего собой отношение интенсивности флуоресценции мономерной и эксимерной форм.

Все исследуемые хроманы проявили выраженный антогонизм в отношении патохимических отравлений подопытных животных четыреххлористым углеродом, сопоставимый с эффектом  $\alpha$ -токоферола и силибора. Наиболее высокое корректирующее действие проявило ацетатное производное хроманил-2-пропионовой кислоты (**X**) (известное под названием  $\alpha$ -СЕНС) – главного водорастворимого метаболита  $\alpha$ -токоферола.



Соединение	Коэффициент эксимеризации пирена
Интактные животные	2.21±0.19
Нелеченные животные	3.92±0.21
Леченные силибором	0.83±0.13
<b>X</b>	0.81±0.07
<b>VIII</b>	1.15±0.11
<b>I</b>	1.22±0.23
<b>II</b>	1.5±0.07
<b>XIII</b>	1.65±0.12
<b>XI</b>	2.63±0.25

# СИНТЕЗ НОВЫХ ИММУНОТРОПНЫХ КОНЬЮГАТОВ 18β- И 18α-ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АМИНОКИСЛОТАМИ

*Р.М. Кондратенко<sup>1</sup>, Л.А. Балтина (мл.)<sup>1,2</sup>, Н.Ж. Басченко<sup>1</sup>,  
А.Ф. Исмагилова<sup>3</sup>, Г.А. Толстиков<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа;

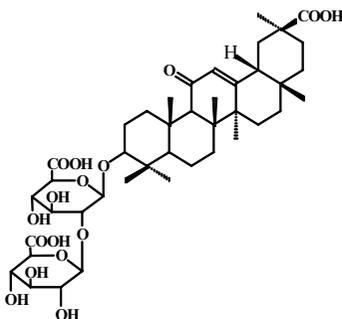
<sup>2</sup> Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, г.Уфа;

<sup>3</sup> Башкирский государственный аграрный университет, г. Уфа;

<sup>4</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН,  
г. Новосибирск

Природные тритерпеновые гликозиды, входящие в состав известных лекарственных растений (женьшень, солодка, аралия и др.) являются перспективным классом соединений для поиска новых иммунотропных веществ. 18β-Глицирризиновая кислота (ГК) (1) – основной ингредиент экстракта корней солодки (*Glycyrrhiza glabra*, *G. uralensis*) в малых дозах является стимулятором гуморального иммунного ответа, потенцирует выработку γ-интерферона Т-клетками, усиливает фагоцитоз макрофагов и активность лизоцима и представляет интерес в качестве неспецифического иммуностимулятора [1].

В продолжение наших исследований зависимости структура-активность в ряду производных ГК мы осуществили селективный синтез новой группы конъюгатов ГК с L-аминокислотами, дипептидами или их эфирами, содержащими диамино (Lys) – и дикарбоновые (Glu, Asp) аминокислоты в углеводной части молекулы ГК. Впервые получены аминокислотные производные стереоизомерной 18α-ГК методом активированных (N-гидроксисукцинимидных) эфиров. Среди новых производных 18β- и 18α-ГК найдены эффективные стимуляторы гуморального иммунного ответа у мышей и вещества, влияющие на клеточно-опосредованную реакцию.



## Литература

1. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицир-  
ризиновая кислота // Биоорган. химия. 1997. Т.23, № 9. С.691–709.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ  
№ НШ-1488.2003.3.

### **ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ БЕНЗИМИДАЗОЛЫ: СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ**

**С.К. Котовская<sup>1</sup>, В.Н. Чарушин<sup>2</sup>, З.М. Баскакова<sup>1</sup>, Н.М. Перова<sup>1</sup>,  
О.Н. Чупахин<sup>2</sup>, А.Г. Покровский<sup>3</sup>, Е.Ф. Беланов<sup>3</sup>**

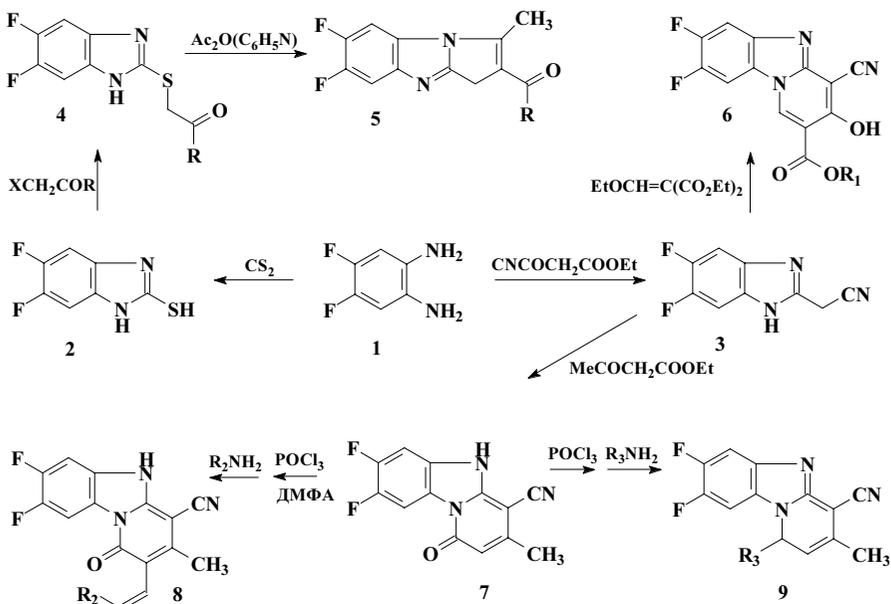
<sup>1</sup> Уральский государственный технический университет, г. Екатеринбург,  
E-mail: charushin@htf.ustu.ru;

<sup>2</sup> Институт органического синтеза УрО РАН, г. Екатеринбург,  
E-mail: charushin@ios.uran.ru;

<sup>3</sup> Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,  
Новосибирская обл., E-mail: belanov@vector.nsc.ru

Создание новых лекарственных средств, эффективных в отношении инфекций вирусной этиологии, является одной из актуальных задач современной медицинской химии. Одним из перспективных направлений создания противовирусных препаратов является синтез потенциальных ингибиторов ферментов синтеза вирусных нуклеиновых кислот в рядах структурных аналогов пуриновых и пиримидиновых оснований. В последнее время возрос интерес к фторсодержащим аналогам нуклеиновых оснований, в связи с выявлением аналогий в электронных характеристиках молекул фтораренов и гидроксипиримидинов, а также способности атомов фтора во фтораренах к образованию комплексов с гетероциклическими основаниями ДНК за счет водородных связей [1].

В продолжение исследований по синтезу фторсодержащих гетероциклов [2,3] в работе осуществлен направленный синтез потенциальных ингибиторов ферментов синтеза вирусных нуклеиновых кислот в рядах фторсодержащих бензимидазолов (2-4) и аннелированных систем на их основе (5-9). Конденсацией 1,2-диамино-3,4-дифторбензола с сероуглеродом получен 1Н-2-меркапто-5,6-дифторбензимидазол (2), а с цианук-



$\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}; \text{R}=\text{Ph}, 2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3; \text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}_3; \text{R}_2=\text{C}_6\text{H}_{11}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}, (\text{CH}_2)_5\text{COOH}, \text{C}_6\text{H}_5, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-ONHC}_6\text{H}_4, 2\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$

сухим эфиром – 1Н-5,6-дифторбензимидазол-2-ацетонитрил (**3**), которые использованы как ключевые интермедиаты в синтезе конденсированных систем. Реакцией (**2**) с ароматическими  $\alpha$ -галокетонами получены 2-фенацилтио-5,6-дифторбензимидазолы (**4**), которые в условиях ацилирования и циклодеградации дают соответствующие 2-ароил-3-метил-6,7-дифторбенз[4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолы (**5**). Конденсацией (**3**) с  $\beta$ -кетозэфирами получены производные конденсированной системы – пиридо[1,2-*a*]бензимидазолы (**6,7**). В результате функционализации соединений (**4-8**) получены значительные ряды фторсодержащих бензимидазолов для биологического скрининга.

Ряд соединений проявили высокую и умеренную противовирусную активность в отношении вирусов кори, ортопоксвирусов (натуральной оспы, оспы коров и обезьян, осповакцины) и некоторых других особо опасных вирусных инфекций.

## Литература

1. *Evans T.A., Seddon K.R.* // Chem. Comm. 1997. P. 2003.

2. Kotovskaya S.K., Romanova S.A., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Kodeess M.I. // J. Fluor. Chem. 2004. 125, 421

3. Kotovskaya S.K., Charushin V.N., Perova N.M., Kodeess M.I., Chupakhin O.N. // Synth. Comm. 2004. 34, 137.

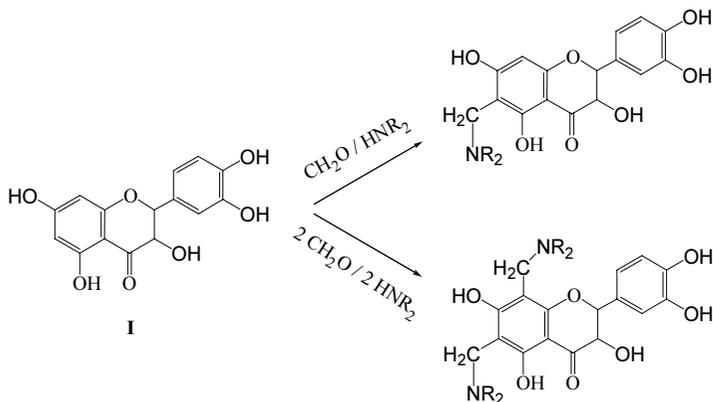
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований – гранты 04-03-08103-офи-а, 05-03-32792-а.

## ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН В РЕАКЦИИ МОНОАЛКИЛАМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ

*В.А. Краснова, Т.С. Кухарева, Э.Е. Нифантьев*

*Московский государственный педагогический университет, г. Москва,  
e-mail: chemdept@mtu-net.ru.*

Реакция Манниха – один из методов получения N-замещенных аминометильных производных флавоноидов. Подобные соединения проявляют активность при стимуляции ЦНС, дыхательных путей, противоаллергическую активность и т.д. Нами было показано, что дигидрокверцетин (I) вступает в аминометилирование по Манниху с формальдегидом и вторичными аминами, такими как морфолин, пиперидин и диэтиламин [1].



Изучение цитотоксического эффекта полученных моно- и дипроизводных дигидрокверцетина на клетках меланомы человека было проведе-

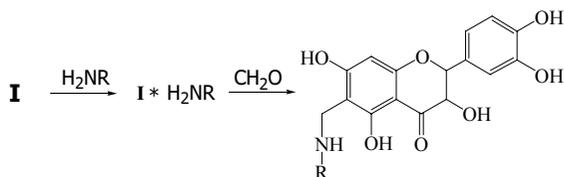
но в лаборатории первичного отбора противоопухолевых препаратов отдела ЭХТ НИИ ЭД и ТО ГУ РОНЦ. Объектом исследования были клетки, полученные из лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей. Клетки выращивали на среде RPMI 1640, содержащей 10 % эмбриональной сыворотки теленка.

Для оценки цитотоксического эффекта соединений был использован МТТ-тест. Он основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать бесцветную форму соли тетразолия (3-[4,5-диметилтиазол 2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид, МТТ-реагент) с образованием голубых кристаллов формазана, растворимого в ДМСО. Оптическое поглощение растворенного в ДМСО формазана пропорционально количеству живых клеток в пробе. Ингибирование роста клеток в пробе определяли по формуле ИК % =  $(1 - N_o/N_k) \times 100$ , где  $N_o$  – среднее показание оптического поглощения в опытных пробах,  $N_k$  – среднее показание в контроле.

Соединение считали активным, если концентрация 100 мкМ вызывала ингибирование роста клеток > 50 %.

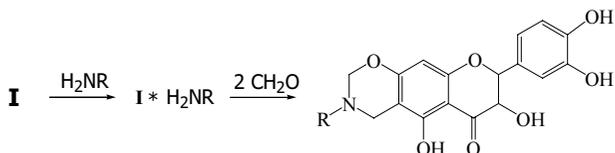
Из результатов проведенного исследования следует, что моноаминометилированное производное дигидрокверцетина, в частности 6-морфолинометилдигидрокверцетин, проявило цитотоксический эффект выше заданного критерия активности: ингибирование роста клеток составило 69,4 % при концентрации 100 мкМ. В то же время 6,8-диморфолинометилированный дигидрокверцетин оказался нецитотоксичным. При такой же концентрации ингибирование роста клеток меланомы данным соединением составило всего лишь 11,9 %.

Продолжая исследование данного типа реакции, мы обнаружили, что дигидрокверцетин образует устойчивые соединения с различными аминами. Так же оказалось, что для проведения реакции Манниха с использованием первичных аминов (третбутиламин, бензиламин, циклогексилламин) целесообразнее использовать именно эти аддукты. Таким образом, был получен ряд новых 6-аминометилированных производных I.



Моноалкиламинные комплексы вводили в реакцию с формальдегидом, взятым в эквимольном количестве, при комнатной температуре в спиртовом растворе. Продукты самопроизвольно выделялись из реакционной смеси в виде желтых порошков.

Нами также показано, что при взаимодействии аддуктов дигидрокверцетина с первичным амином и двукратным избытком формальдегида реакция Манниха сопровождается конденсацией, приводящей к появлению ещё одного гетероциклического фрагмента.



Строение и состав всех полученных веществ доказаны физико-химическими методами.

### Литература

1. Кухарева Т.С., Краснова В.А., Коротеев М.П., Казиев Г.З., Кулешова Л.Н., Корлюков А.А., Антипин М.Ю., Нифантьев Э.Е. Электрофильное замещение в системе дигидрокверцетина. Аминометилирование // ЖОрХ. 2004. Т.40, вып.8. С. 1237.
2. Кухарева Т.С., Краснова В.А., Нифантьев Э.Е. // Дигидрокверцетин в реакции (алкиламино)метилирования // ЖОХ. Статья № 4/236. В печати.

## ЭФИРЫ ПОЛИПРЕНИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ ГАСТРОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ

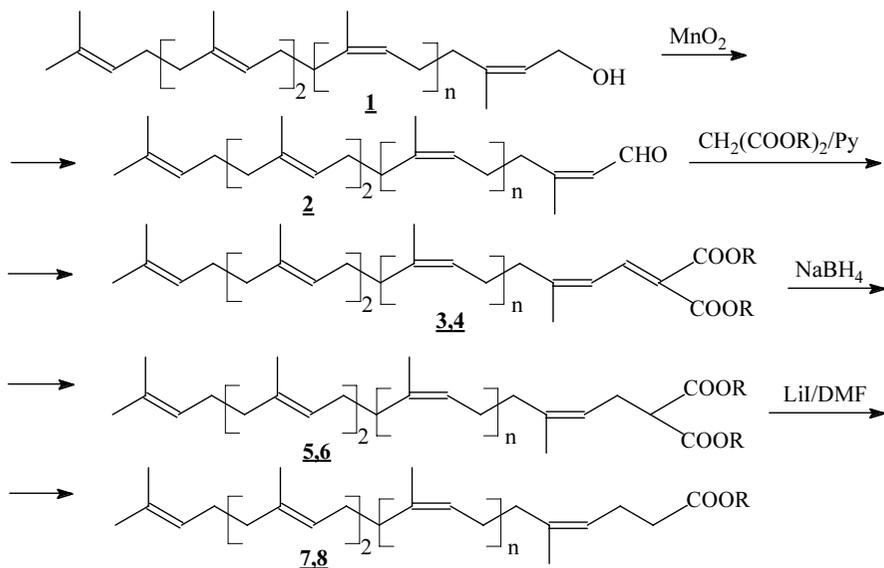
*О.С. Куковинец, В.Г. Касрадзе, Е.В. Салимова, Ф.З. Галин, Н.С. Макара,  
Л.Т. Карачурина, А.В. Кучин<sup>1</sup>, А.А.Королева<sup>1</sup>*

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

*<sup>1</sup>Институт химии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар*

Согласно литературным данным, эфиры пренилуксусных кислот обладают ярко выраженным антиульцерогенным действием с практически полным отсутствием вредных побочных эффектов. Для сравнения биологической активности на основе суммы полипренолов, выделенных из зелени березы нами были получены метиловый и этиловый эфиры полипренилуксусных кислот. Для достижения поставленной цели ОН-группу

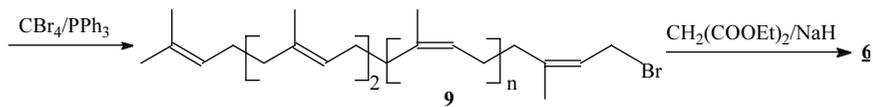
полипренолов **1** окисляли до альдегидной группы действием  $\text{MnO}_2$ , а образовавшиеся формилпроизводные **2** вводили в конденсацию Кневенагеля с диэтил- или диметилмалонатом. Восстановление  $\Delta^2$  двойной связи и последующее декарбонилирование диэфиров **5** или **6** нагреванием с  $\text{LiI}$  в DMF завершает синтез запланированных эфиров **7**, **8**. Избирательное восстановление двойной связи в  $\alpha$ -положении к карбоксильным группам удается осуществить действием  $\text{NaBH}_4$  благодаря активации ее двумя электроноакцепторными заместителями.



$n = 3-5$

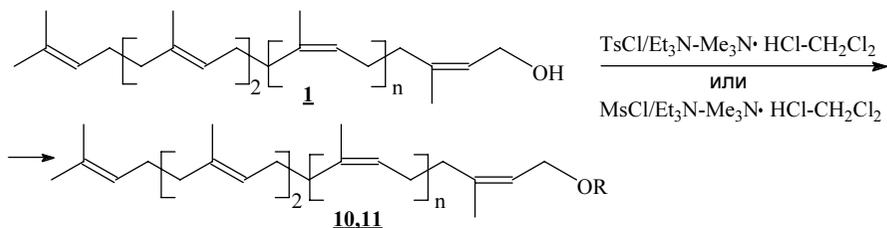
С целью повышения выхода разрабатывались альтернативные подходы, основанные на алкилировании малонового эфира пренилгалогенидами, пренилосимезилатами или пренилоситозилатами.

Последовательность полипренолы – пренилбромиды – пренилпроизводные малонового эфира не решает проблемы повышения выхода, которые остаются низкими как на стадии замены гидроксигруппы на бром (~65%), так и в реакции алкилирования (~40%).



$n = 3-5$

В противоположность бромидам, пренилокситозилаты **10** и пренилоксимезилаты **11** легко и с хорошим выходом получаются при обработке полипренолов **1** тозил- или мезилхлоридами. Последующее алкилирование малонового эфира соединениями **10** или **11**, с выходами около 70 и 80% соответственно, приводило к нужным полипренилзамещенным эфирам малоновой кислоты.



$n = 3-5$

$R = \text{Ts (10)}, \text{Ms (11)}$

Антиульцерогенное действие метиловых **7** и этиловых **8** эфиров полипренилуксусных кислот, а также предшествующих им диэфиров **5,6** изучали на моделях экспериментальных язв желудка, вызванных введением НПВС и этанола. В качестве препарата сравнения использовали омепразол (омез) и исходные полипренолы, которые также могут проявлять антиульцерогенные свойства.

Фармакотерапевтическое изучение, проведенное на белых крысах, показало, что полученные из полипренолов зелени березы эфиры пренилуксусных кислот статистически значимо уменьшают деструктивные поражения слизистой оболочки желудка на модели индометациновой язвы. Максимальная выраженность гастрозащитного эффекта отмечена в случае использования смеси диэтиловых эфиров полипренилуксусных кислот **6**. Данные соединения в дозе 10 мг/кг достоверно значимо (в 3,2 раза) по сравнению с контролем и эффективнее препарата сравнения (в 1,5 раза) уменьшают число изъязвлений желудка, следовательно, обладают язвозаживляющим действием. Примерно такое же действие оказывает смесь метиловых эфиров полипренилуксусных кислот **7**. Активность остальных соединений близка противоязвенному действию исходных полипренолов **1**.

Изучаемые соединения оказывают эффективное гастрозащитное действие при введении per os 60%-го раствора  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  в 150 ммольном растворе  $\text{HCl}$ , выражающееся в предотвращении образования деструкций слизистой оболочки желудка.

Показано также, что эфиры **8** увеличивают секрецию желчи гепатоцитами печени (мг/мин на 100 гр) в 1,8 раза по сравнению с контролем, следовательно, оказывают желчегонное действие.

Биотестирование более длинноцепных эфиров, полученных превращениями полипренолов ели, показало, что данные соединения также проявляют гастрозащитные свойства, хотя и менее выраженные, чем эфиры **6-8**, но ощутимо значимые по сравнению с контролем. Следует отметить, что они наиболее эффективны на моделях острых этаноловых язв.

## **НОВЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ГЕМИНАЛЬНЫХ АЛКОКСИПЕРОКСИДОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

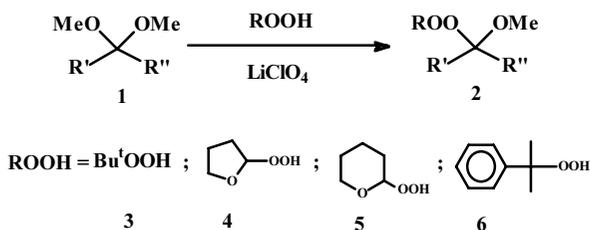
***А.В. Куткин\*, А.О. Терентьев, Ю.Н. Огибин, Г.И. Никишин***

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва,  
e-mail: kutsal@mail.ru*

В связи с огромным количеством больных малярией (400 млн чел.) и постоянно растущей резистентностью малярийного плазмодия к существующим лекарственным препаратам, исследования в области разработки новых противомаларийных препаратов привлекают к себе значительный интерес. В последние десятилетия установлено, что пероксидные соединения обладают выраженной противомаларийной активностью. Перспективными соединениями в плане разработки противомаларийных лекарственных средств являются алкоксипероксиды (**2**), поскольку их структура аналогична природному алкоксипероксиду – Артемизинину, который обладает выраженной противомаларийной активностью и применяется в качестве лекарственного препарата.

В настоящей работе предложен новый селективный метод синтеза, который позволяет получать алкоксипероксиды **2** с широким варьированием их структур. Метод основан на катализируемой  $\text{LiClO}_4$  реакции кеталей (**1**) с гидропероксидами (**3-6**). Полезной особенностью этой реакции является отсутствие в продуктах реакции геминальных биспероксидов, образование которых происходит при использовании катализаторов других типов. Реакции пероксидирования проводили с использованием циклических кеталей с размерами циклов 5, 6, 7, 8 и 12 углеродных атомов и

ациклических кеталей. В качестве гидропероксидов использовали третбутилгидропероксид **3**, 2-гидроперокситетрагидрофуран **4**, 2-гидроперокситетрагидропиран **5** и кумилгидропероксид **6**.



Реакции проводили при комнатной температуре смешением кеталей **1** и гидропероксидов **3-6** в насыщенном эфирном растворе перхлората лития.

Выходы алкоксипероксидов **2** составляют 40–85%. При увеличении размера гидропероксида и (или) цикла кетала выходы алкоксипероксидов наименьшие; наибольшие выходы получаются при использовании третбутилгидропероксида **3** и кеталей со средним размером цикла.

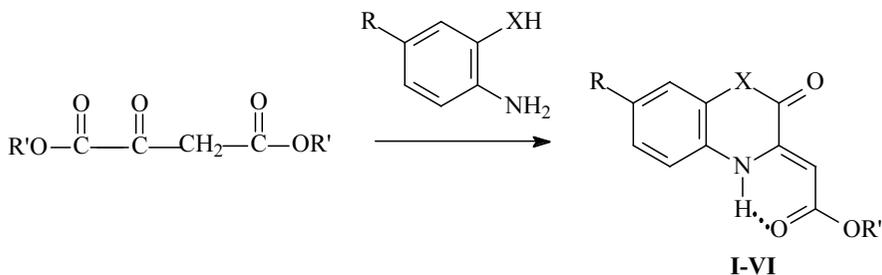
С использованием предложенного метода получено около 15 ранее не известных соединений, строение которых доказано методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии ЯМР и данными элементного анализа.

## СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОКСАЗИНОВ И ХИНОКСАЛИНОВ

*Н.Ю. Лисовенко, Н.А. Лисовская, А.В. Бабеньшева, И.О. Белевич*

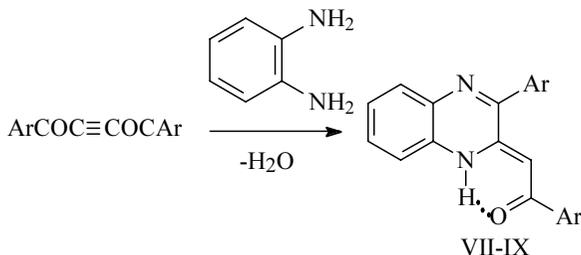
*Пермский государственный университет,  
г. Пермь, e-mail: lisovn@mail.ru*

Реакцией эфиров щавелеуксусной кислоты с о-аминофенолом, о-аминокрезолом, о-фенилендиамином, N-фенил-о-фенилендиамином получены замещенные 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-2-оны I-III и 1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалены IV-VI [3].



- I: R=H; R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=O  
 II: R=CH<sub>3</sub>, R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=O  
 III: R=H; R'=CH<sub>3</sub>, X=O  
 IV: R=H; R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=NH  
 V: R=H; R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, X=NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 VI: R=H; R'=CH<sub>3</sub>, X=NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

При взаимодействии диароилацетиленов с о-фенилендиамином образуются 3-арил-Z-2-фенацилиден-1,2-дигидрохиноксалины VII-IX.



- VII: Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 VIII: Ar=*p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 IX: Ar=2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Испытания на биологическую активность проводились в Межвузовской зональной лаборатории биологически активных веществ ЕНИ при ПермГУ (лицензия ГСЭН 1.58.7 от 26.02.02 МЗ РФ) на двух штаммах условно-патогенных культур *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* по методу двукратных серийных разведений [4]. Противомикробную активность полученных соединений сравнивали с ранее исследованным структурным аналогом 2,3-бис-(бензоилметил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалином [2].

#### Результаты и их обсуждения

1. Соединение I показало ингибирующее действие в отношении *E. coli* и *St. aureus* в концентрациях >250,0...<500,0 и <250,0 мкг/мл соответствен-

но. Бактерицидный эффект наблюдался в отношении *St. aureus* в концентрации 250,0 мкг/мл, а *E. coli* погибает при концентрации >1000,0 мкг/мл.

2. Соединение II обладает противомикробными свойствами только в отношении *St. aureus*: минимальная ингибирующая концентрация составила 125,0 мкг/мл, а бактерицидная концентрация - 250,0 мкг/мл.

3. Соединение IV и VI обладает только ингибирующим действием в отношении *E. coli* и *St. aureus* в концентрации >1000,0 мкг/мл.

4. Соединения III, V, VIII соответственно, не обнаружили бактерицидных свойств в испытанных концентрациях в отношении обоих тест-культур.

Таким образом, проведенные исследования показали, что вещества I, II обладают бактериостатическим действием при МИК от 250 до 1000 мкг/мл, три соединения III, V, VIII не активны по отношению к обоим штаммам тест-микробов.

На основе анализа зависимости структура-активность можно сделать вывод, что природа гетероатома определяет степень активности соединения. Так замена азота в хиноксалиновом цикле на кислород бензоксазинового цикла приводит к значительному повышению бактерицидных свойств.

### Литература

1. *Miles D.H., Krasnykh O.P., Naser S., et. al.* Patent, № ns 6.649.610 В1 (2003)
2. *Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н. и др* // Хим.-фарм. журн. (12), 43-47 (1991)
3. *Pimenova E.V., Krasnykh O.P., Goun E.A., Miles D.H.* // *Jornal of Fluorine Chemistry.* 121, 201–201 (2003).
4. *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина, 1971. С. 101

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 04-03-96033).

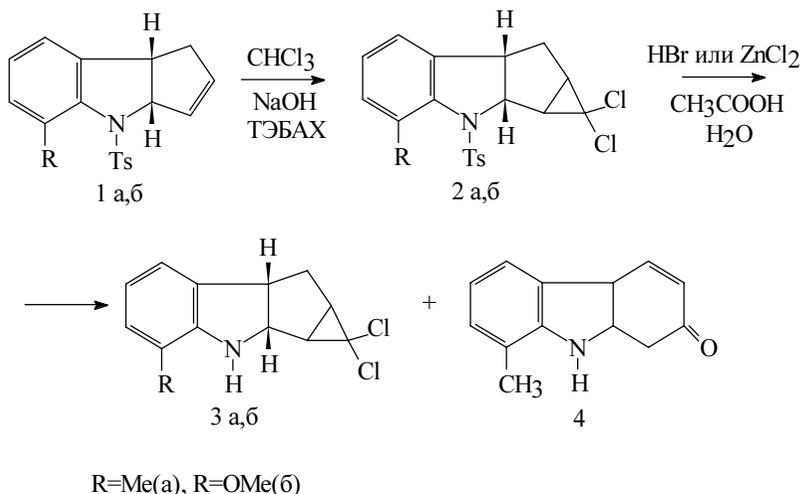
## РЕАКЦИЯ 1,3a,4,8b-ТЕТРАГИДРОЦИКЛОПЕНТ[Ь]ИНДОЛОВ С ДИХЛОРКАРБЕНОМ

*Н.А. Лихачева, Р.Р. Гатаулин, И.Б. Абдрахманов*

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

С целью получения гиперфункционализированных гексагидрокарбазолов, полезных в синтезе аналогов винбластина и ряда других противо-

опухолевых алкалоидов нами была изучена реакция присоединения дихлоркарбена, генерированного по методу [1], к циклопент[б]индолам **1а,б**. В результате реакции образуются аддукты **2а,б** с высокими выходами. Полученные гетероциклы оказались достаточно устойчивыми к действию различных реагентов. Так, при нагревании соединений **2а,б** с HBr в CH<sub>3</sub>COOH в присутствии воды образуются индолины **3а,б**. Под действием ZnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в CH<sub>3</sub>COOH из соединения **2а** получен тетрацикл **3а**, а также, предположительно, карбазол **4** (5%).



### Литература

1. Макоша М. // Успехи химии. 1977. Т. 46. С. 2183.

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

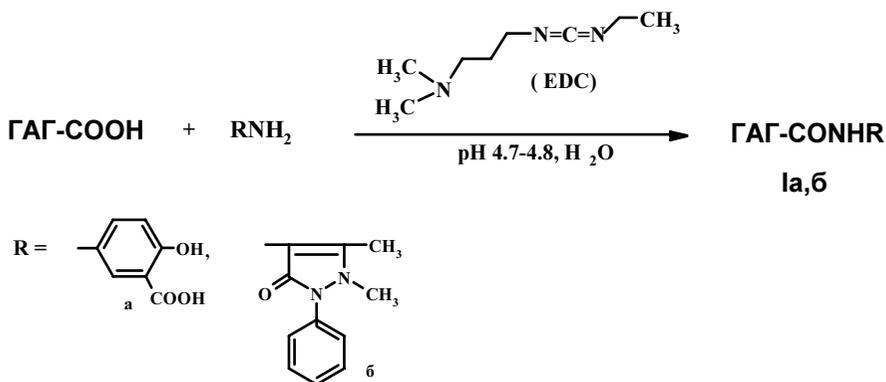
*Е.С. Лукина, И.Ю. Понеделькина, Р.Ш. Суфиярова, В.Н. Одинокоев*

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

Гиалуроновая кислота (ГК), гепарин (Геп) и хондроитинсульфат (ХС) из класса гликозаминогликанов (ГАГ-СООН) находятся в соединитель-

ной ткани человека и животных, отличаются молекулярной массой и степенью сульфатирования.

Нами синтезированы биоконъюгаты гликозаминогликанов с 5-аминосалициловой кислотой (**а**) и 1-фенил-4-аминопиразолоном-5 (4-аминоантипирином) (**б**) в водной среде при комнатной температуре (рН 4.7-4.8) в присутствии конденсирующего реагента – 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]-карбодиимида (**EDC**). Для конъюгатов (**Ia**) конверсия карбоксильных групп в амидные достигает 73, 48 и 100% для ГК, Геп и ХС соответственно, для конъюгатов (**Iб**) – 83 для ГК и 100% для Геп и ХС.



Исследование противовоспалительных свойств оценивали по уменьшению отека лапок крыс, вызванного введением 0,1 мл 3 % раствора формалина. Конъюгаты (**Ia**) в дозе 60 мг/кг обладают противовоспалительными свойствами, сравнимыми с ортофеном (60 мг/кг).

Анальгезирующее действие конъюгатов изучали на модели «уксусных корчей», вызванных внутрибрюшинным введением 1 мл 1 % раствора уксусной кислоты. Конъюгаты ГК и ХС с 4-аминоантипирином вводили в дозе 50 мг/кг, конъюгат Геп с 4-аминоантипирином – в дозе 40 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали анальгин. Профилактическое введение конъюгата ГК уменьшало частоту болевых проявлений в 1,9 раза по сравнению с нелеченной группой животных, конъюгата ХС – в 2,7 раза, конъюгата Геп – в 1,6 раза. Препарат сравнения анальгин снижал частоту болевых проявлений в 2,1–2,5 раза.

# (+)-4- $\alpha$ -АЦЕТИЛ-2-КАРЕН В ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ХИРАЛЬНЫХ [8.4.0]ТЕТРАДЕКАНОВ

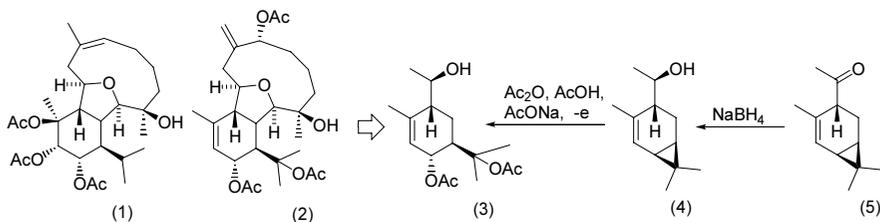
Ф.З. Макаев, А.М. Бесолов, Ф.З. Галин<sup>1</sup>

Институт химии АН РМ, г. Кишинев, e-mail: fmacaev@cc.acad.md;

<sup>1</sup> Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа

Дитерпеноиды эунициллины (1) и (2) представляют собой группу веществ морского происхождения, имеют в своем составе [8.4.0] углеродный скелет и различаются как по характеру, так и количеству функциональных групп циклогексильного кольца [1,2].

В развитии общего подхода к природным био-активным веществам на основе монотерпеноидов, исследована возможность приготовления хиральных циклогексенов через электрохимическое размыкание кольца циклопропана производных (+)-3-карена.



В качестве модели для наших исследований был выбран спирт (3) являющийся продуктом восстановления доступного (+)-4- $\alpha$ -ацетил-2-карена (4). Установлено, что анодное окисление олефина (3) – производного в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия и уксусной кислоты при использовании угольных электродов сопровождается региоспецифичным разрывом С-С углеродной связи 1,3-дизамещенного 2,2-диметилциклопропанового фрагмента с образованием диацетоксиспирта (3).

## Литература

1. Wahlberg I., Eklund A.M. // *Prod.Chem.Org.Nat.Prod.* 1992. 60. 1–141.
2. Mancini I., Guella G., Zibrowius H., Piera F. // *Helv.Chim.Acta* 2000. 67. 1561–1575.

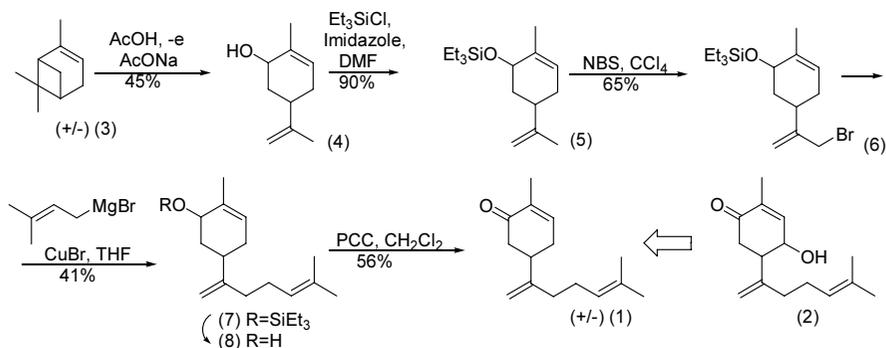
# ПЕРВЫЙ СИНТЕЗ КРИПТОМЕРЛОНА ИЗ $\alpha$ -ПИНЕНА

*Ф.З. Макаев, А.П. Гудима*

*Институт химии АН РМ,  
г.Кишинев, e-mail: flmacaev@cc.acad.md*

Недавно [1] сообщалось о синтезе криптомерлона (1), представляющее собой промежуточное соединение при подходе к антифунгициду – 2,7(14),10-бисаболатриен-1-ол-4-ону (2) [2,3].

Нами впервые осуществлен переход от ( $\pm$ )- $\alpha$ -пинена (3) к енону (1) по приведенной ниже схеме.



Ключевой стадией подхода явилось электрохимическое анодное аллильное гидроксילирование монотерпена (3) до карвеола (4) [4], выделенного в виде силилового эфира (5). Диеп (5) переведен в бромид (6), который при взаимодействии с 3-метил-2-бутенилмагний бромидом в присутствии CuBr дал эфир (7), превращенный далее в 2-метил-5-(6-метилгепта-1,5-диен-2-ил)-2-циклогексенол (8). Окисление спирта (8) действием PCC до енона (1) завершило синтез.

## Литература

1. Kim C.S., Morisawa J., Nishiyama N., Kashiwagi T., Tebayashi S., Horiike M. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2002. 66. P. 1997–2000.
2. Chen X.H., Kim C.S. Kashiwagi T., Tebayashi S., Horiike M. // Zeitschrift für Naturforschung. 2001. 56. S. 249–252.
3. Chen X.H., Kim C.S. Kashiwagi T., Tebayashi S., Horiike M. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2001. 65. P. 1434–1437.
4. Gudima A., Pogrebnoi S., Mironov G., Barba A., Macaev F. The 1<sup>st</sup> International conference of the Moldavian Chemical Society. Abstracts book, 2003. P. 107.

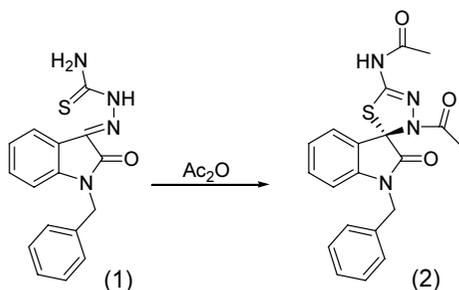
## НОВОЕ СПИРООКСИНДОЛЬНОЕ СОЕДИНЕНИЕ: СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

*Ф.З. Макаев, О.М. Радул, С.Т. Малиновский, Р. Люборадский<sup>1</sup>*

*Институт химии АН РМ, г. Кишинев, e-mail: flmacaev@cc.acad.md;*

<sup>1</sup>*Институт физической химии Польской АН, г. Варшава*

Постоянно растущий интерес к спиранам обусловлен их широким распространением, как в природе, так и среди синтетических продуктов. Более того, общеизвестно, что пространственное строение хирального вещества существенно влияет на его биологическую активность.

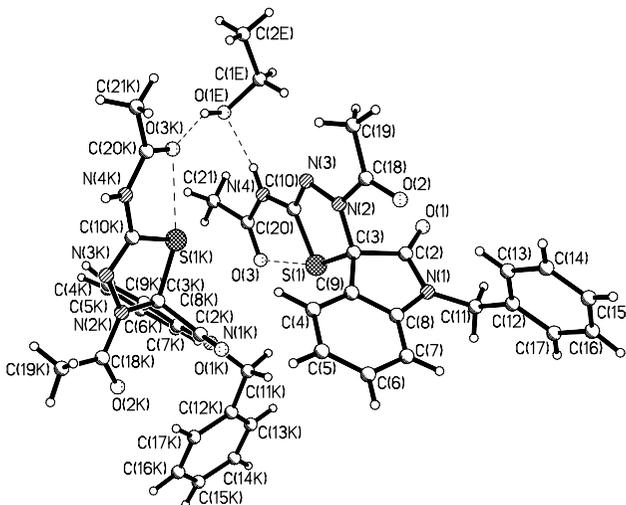


Исследование реакции гетероциклоконденсации тиосемикарбазона N-бензилизатина (1) показало, что она проходит стереоспецифично с формированием единственного *S* изомера спиро[индолин-3,2'(3'Н)-[1,3,4]тиадиазолин]-2-она (2), представляющего интерес в качестве потенциального биологически активно-

го вещества вследствие наличия в молекуле оксиндольного и тиadiaзольного структурных фрагментов.

На приведенном ниже рисунке представлена структура нового спирооксиндольного соединения, состоящая из двух кристаллографически независимых структурных единиц *спиро*-[индолин-3,2'(3'Н)-[3'-ацетил-2'-ацетамид-[1,3,4]-тиадиазолин]-1-бензил]-2-она (2) объединенных между собой прочными межмолекулярными водородными связями O(1E)-H...O3K и N(4)-H...O1E, равными соответственно 2.885(7) и 2.655(8) Å. Указанные связи реализованы между атомами азота тиadiaзольного фрагмента и атомом кислорода молекулы этанола, причем атом кислорода O(1E), участвующий в объединении молекул, несет на себе донорно-акцепторную функцию. Конфигурации молекул **A**, **B** абсолютно идентичны и стабилизированы сильным внутримолекулярным контактом, реализованным между атомом серы тиadiaзольного цикла и атомом кислорода фрагмента остатка уксусной кислоты S(1K)-O(3K) 2.636(3) Å и S(1)-O(3) 2.608(3) Å, образуя при этом дополнительный пятичленный псевдогетероцикл. В обоих случаях оксиндольный фрагмент практически плоский, диэдральный угол, образованный среднеквадратичными плоскостями фенильного и пирольного циклов соответственно равен 1.5(2) и 3.3(2). Ти-

диазольный и пирольный циклы *спиро*- сочленены по атому С(3) с диэдральным углом для молекулы **A** 89.1(1)° и 88.5(1)° для **B**. Выход атомов серы S(1K), S(1) и атомов азота N(2K), N(2) из плоскости тиadiaзольного цикла составляет 1.722(3), -1.606(4) и -0.864(4), 1.010(5) Å соответственно, при этом необходимо отметить, что конфигурация углеродного узла С(3) не изменяется. Конформация пятичленных тиadiaзольного и пирольного циклов имеет тенденцию к конформации «конверта».



## СИНТЕЗ И СТРУКТУРА (1S,2S,4AS,8AS)-N-(N-АЛЛИЛДИАМИНО- МЕТАНТИОН)-1-(2-ГИДРОКСИ-2,5,5,8А-ТЕТРАМЕТИЛ- ДЕКАГИДРОНАФТАЛЕНИЛ) АЦЕТАМИДА

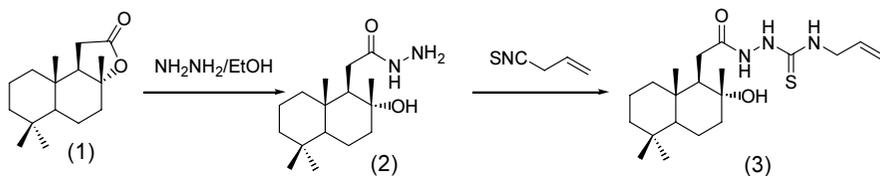
Ф.З. Макаев, Е.П. Стынгач, Л.А. Влад, С.Т. Малиновский, М. Гданец<sup>1</sup>

Институт химии АН РМ, г. Кишинев, e-mail: flmacaev@cc.acad.md;

<sup>1</sup> Химический факультет Университета им. А. Мицкевича, г. Познань, Польша

Ацетамиды (1S,2S,4AS,8AS)-1-(2-гидрокси-2,5,5,8А-тетраметилдекагидронафталила) используются в синтезе природных физиологически активных соединений [1-3].

Проведен синтез нового ацетамида (3) на основе доступного лактона (1) через гидразид (2) по приведенной схеме.



Установлено, что температура плавления исследованного соединения (3) лежит в интервале  $103\text{--}105\text{ }^\circ\text{C}$ , в то время как в спектре ПМР наблюдается двойной набор сигналов.

С целью установления строения полученного продукта (3) нами принято его полное рентгеноструктурное исследование.

Обнаружено, что в гомодримановом скелете два циклогексановых фрагмента имеют обычное строение и характерную для этого класса соединений конфигурацию кресла. Молекула этанола расположена во внешней сфере. Выход атомов углерода из плоских фрагментов циклогексановых колец колеблется в пределах от  $0,722(5)$  до  $-0,634(5)$  Å. Диэдральный угол, образованный среднеквадратичными плоскостями последних составляет  $16,0(2)^\circ$ , торсионный угол  $\text{H}(5)\text{-C}(5)\text{-C}(10)\text{-C}(16)$   $171,0(1)^\circ$  указывает на их *транс*-сочленение. В боковой, не линейной цепи, аллильный остаток присоединен к терминальному атому азота молекулы тиосемикарбазида. Основную роль в организации кристаллической структуры играют межмолекулярные водородные связи, реализованные между карбонильным атомом ацетамидного фрагмента, молекулой этанола и донорно-акцепторными группами фрагмента тиосемикарбазида.

### Литература

1. Shimizu T., Osako K., Nakata T. // Tetrahedron Letters. 1997. V. 38, № 15. P. 2685
2. Torre M.C., Miguel I.G., Sierra A. // J. Nat. Prod. 2002. V. 65. P. 661
3. Torre M.C., Miguel I.G., Sierra A. // Tetrahedron Letters. 2002. V. 43. P. 6351

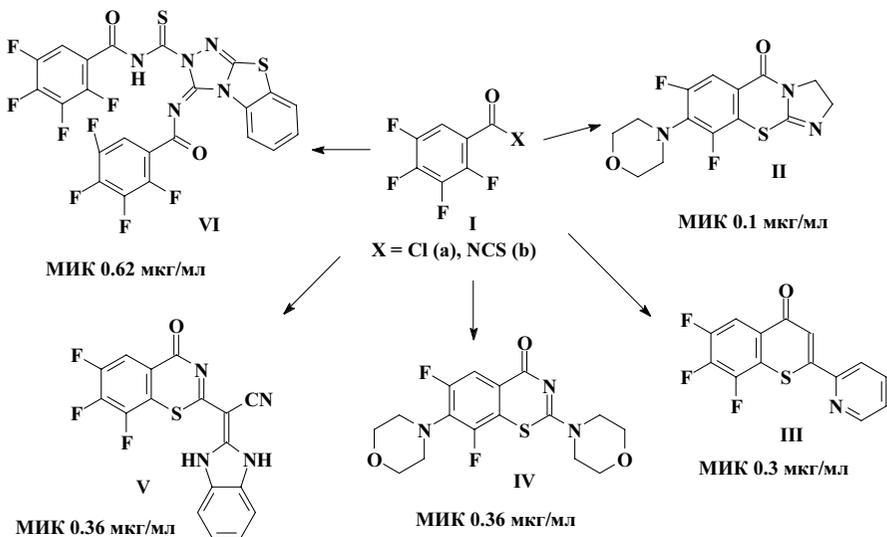
**ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ [1,3]БЕНЗОТИАЗИНОНА,  
ИМИДАЗО[2,1-*b*]БЕНЗОТИАЗИНОНА  
И БЕНЗТИАЗОЛО[2,3-*c*][1,2,4]ТРИАЗОЛА,  
ОБЛАДАЮЩИЕ ТУБЕРКУЛАСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

*Э.В. Носова, А.А. Лаева, Г.Н. Липунова, В.Н. Чарушин*

*Уральский государственный технический университет, Екатеринбург,  
e-mail: ndvd@unets.ru*

Одной из групп соединений, представляющих интерес в качестве противотуберкулезных препаратов и имеющих высокую активность против чувствительных и устойчивых штаммов *M. tuberculosis* и низкую токсичность, являются фторированные хинолонкарбоновые кислоты [1]. Недавно нами были синтезированы конденсированные фторхинолоны и другие фторсодержащие азаетероциклы, обладающие туберкулостатической активностью [2, 3].

В продолжение исследований по синтезу биологически активных фторсодержащих азаетероциклов нами разработаны методы получения фторсодержащих производных [1,3]бензотиазинона (II-V) и бензтиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазола (VI) на основе тетрафторбензоилхлорида (Ia) и тетрафторбензоилизотиоцианата (Ib). Для соединений (II-VI) выявлена противотуберкулостатическая активность в отношении МБТ Н<sub>37</sub>R<sub>v</sub>.



## Литература

1. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д.. Хим.-фарм. журн. 2000. 34(1). С. 12–20.
2. Носова Э.В., Кравченко М.А., Липунова Г.Н., Часовских О.М., Соколов В.А., Чарушин В.Н. // Хим.-фарм. журн. 2002. 36(11). С. 12–14.
3. Липунова Г.Н., Носова Э.В., Кравченко М.А., Мочульская Н.Н., Сидорова Л.П., Цой Е.В., Мокрушина Г.А., Часовских О.М., Чарушин В.Н. // Хим.-фарм. журн. 2004. 38(11). С. 15–18.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 03-03-32254, № 04-03-96107-Урал и № 04-03-96011-Урал), Минобразования и CRDF, Annex BF4M05, ЕК-005-Х-2[REC-005], «BRHE 2004 post-doctoral fellowship award» Y2-C-05-01.

## ТРАНСФОРМАЦИЯ ДИАЦЕТАТА БЕТУЛИНА ПО РЕАКЦИИ ПРИНСА

*А.В. Рыбина, И.С. Шепелевич, И.В. Вакулин, Р.Ф. Талипов, О.В. Китайкина*

*Башкирский государственный университет,  
г. Уфа, e-mail: ShepelevichIS@ic.bashedu.ru*

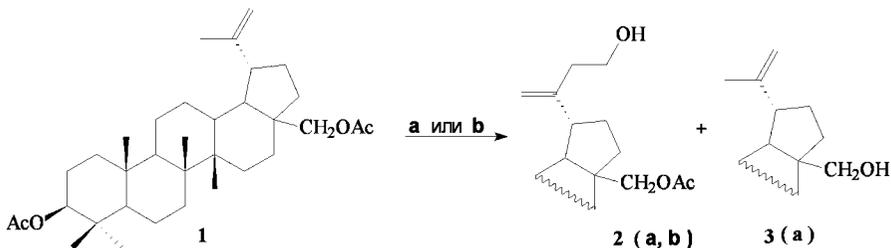
Природные тритерпеноиды лупанового ряда представляют интерес в качестве потенциальных терапевтических средств для лечения различных заболеваний. Соединения этого ряда проявляют противоопухолевую, гепатопротекторную, антималярийную и другие виды активности, что в сочетании с отсутствием токсичности и доступностью делает их еще более привлекательными в плане практического использования.

Исследования трансформаций этих тритерпеноидов по реакции Принса ранее не проводились, хотя введение фрагментов продуктов реакции Принса (1,3-диоксаны, гидрированные пираны и фураны, ненасыщенные спирты) в структуру тритерпеноидов может существенно сказаться на их активности.

В качестве объекта исследования был выбран диацетат бетулина (**1**), содержащий изопрופןильную группировку при C<sup>19</sup>.

Первоначально была изучена реакция в водно-органической среде в присутствии каталитических количеств серной кислоты: в традиционных условиях реакции Принса наблюдалось образование  $\gamma$ -ненасыщенного спирта **2** и моноацетата бетулина **3** с выходами 5% и 2%. Такие выходы связаны с незначительной конверсией исходного терпена.

Необходимо отметить, что образование ненасыщенного спирта в водной среде необычно, так как в этих условиях обычно образуются 1,3-диоксаны.



**a :**  $\text{CH}_2\text{O}, \text{H}_2\text{O}, \text{H}_2\text{SO}_4$

**b :**  $\text{CH}_2\text{O}, \text{CH}_3\text{COOH}$

Проведение реакции в уксусной кислоте в течение 6 часов при нагревании также привело к образованию  $\gamma$ -ненасыщенного спирта **2** с выходом 10%. Образования тривиальных для этих условий диацетатов, 1,3-диолов не наблюдалось.

Строение соединения **2** установлено ЯМР- $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопией. В спектре присутствуют характерные сигналы метиленовых протонов, связанных с гидроксильной группой, сигналы метиленовых протонов при кратной связи наблюдаются в области 4,6 и 4,7 м.д. В спектрах ЯМР- $^{13}\text{C}$  присутствуют характерные сигналы атомов углерода при кратной связи (109, 150 м.д.), сигналы атомов углерода, связанных с гидроксильной группой и гидроксиметильным фрагментом наблюдаются в области 60,697 и 37,77 м.д.

## АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ОБОИХ АНТИПОДОВ ХРОМАНА MDL-73404

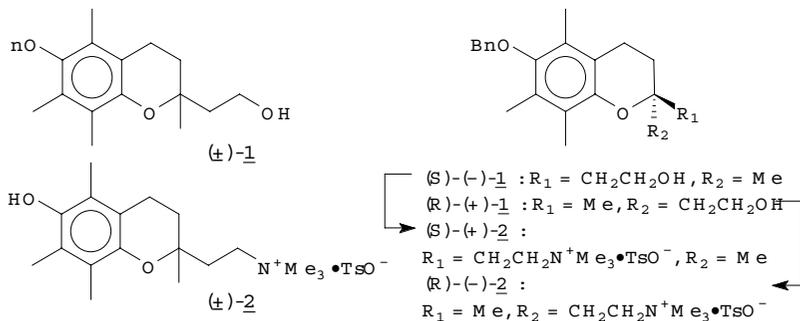
*Э.П. Серебряков<sup>1</sup>, Г.Д. Гамалевич<sup>1</sup>,  
И.Б. Афанасьев<sup>2</sup>, М.В. Супрун<sup>2</sup>, Е.В. Кобальчик<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва;*

<sup>2</sup> *Российский государственный медицинский университет, г. Москва*

Известен способ превращения хиронов (*S*)-(-)-**1** и (*R*)-(+)-**1** в соответствующие соли (*S*)-(+)-**2** (*ee* 92%) и (*R*)-(-)-**2** (*ee* 91,5%) – водорастворимые аналоги  $\alpha$ -токоферола [1]. Ранее отмечалось, что обе эти соли ин-

гибируют самоокисление липидов активными формами кислорода (АФК) с почти той же скоростью, что и соль  $(\pm)$ -2 (Merrel Dow MDL-73404); в то же время, соль  $(-)$ -2 значительно лучший кардиопротектор, чем  $(\pm)$ -2. Пока неясно, действуют ли соли 2 на исходные АФК ( $\text{HO}\cdot$ , супероксид-анион  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) или на свободнорадикальные частицы вторичной генерации.



Авторами усовершенствован химико-ферментативный синтез  $(+)$ -2 и  $(-)$ -2 и проведено сравнение антиоксидантной активности солей  $(\pm)$ -2,  $(+)$ -2 и  $(-)$ -2 по их влиянию на генерацию АФК перитонеальными макрофагами белых крыс *в норме и при внешней активации* 12-*O*-миристил-13-*O*-ацетилфорболом (**ФМА**). Концентрация АФК в суспензии макрофагов регистрировалась по вызываемой ими хемилюминесценции (ХЛ) в присутствии люминола или люцигенина.

При *нормальных условиях* в системе с люминолом соль  $(\pm)$ -2 быстро гасит ХЛ, а эффект от  $(R)$ - $(-)$ -2 и  $(S)$ - $(+)$ -2 мал. В системе с люцигенином соли  $(\pm)$ -2 и  $(-)$ -2 гасят ХЛ, а соль  $(+)$ -2 её усиливает. Влияние трёх солей на генерацию АФК макрофагами *при воспалении* качественно не меняется. В системе с люцигенином соль  $(\pm)$ -2 ингибирует активируемую **ФМА** люминесценцию, а эффекты  $(S)$ -2 и  $(R)$ -2 негативны или слабы. В системе с люминолом разница в эффектах невелика, но лидирует рацемат  $(\pm)$ -2.

Значимое различие между  $(S)$ -2 и  $(R)$ -2 наблюдается в люцигениновой системе при гашении спонтанной и **ФМА**-активированной генерации АФК макрофагами здоровых крыс. Здесь активность  $(-)$ -2 выше, чем у солей  $(+)$ -2 и  $(\pm)$ -2.

Такие вариации в антиоксидантной активности солей  $(\pm)$ -,  $(+)$ - и  $(-)$ -2 указывают на возможность их взаимодействия с радикальными частицами вторичной генерации.

### Литература

1. Одинокоев В.Н., Спивак А.Ю., Емельянова Г.А. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2001. № 11. 2026–2033.

# СИНТЕЗ И ANTIУЛЬЦЕРОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ И АНАЛОГОВ ФАРНЕЗИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Э.П. Серебряков<sup>1</sup>, А.Г. Нигматов<sup>1</sup>, Н.И. Белостоцкий<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва;

<sup>2</sup> ЦНИИ Гастроэнтерологии, департамент здравоохранения, г. Москвы

Гераниловый эфир (4*E*,8*E*)-фарнезилуксусной кислоты (Гефарнат, ГФ) – одно из лучших в зарубежной фармакопее средство профилактики и лечения гастродуоденальной язвы. Действующее начало ГФ – кислота **1**, а остаток GerOH защищает её от быстрой метаболизации в организме пациента. Высокая липофильность ГФ ограничивает применение его инъекционных форм.

Авторами синтезированы амфифильные и липофильные эфиры кислоты **1** и на трех моделях язвообразования изучено их профилактическое и лечебное действие (на крысах, ип) на язву желудка. Синтезированы и тестированы также новые липофильные аналоги ГФ – 1,2-ди(фарнезилацетокси)этилен и эфиры с нелинейными фрагментами в ацильной или спиртовой части молекулы. В случае адреналиновой модели из 14 эфиров более половины были эффективны, особенно **2-4**, превосходящие анти-ультрогенную активность ГФ в три и более раз. Эфир **2** (ЛД<sub>50</sub> >3000 мг/кг, вм) лидирует также в норадреналиновой и ацетатной моделях. Эффект аналогов ГФ с объёмными фрагментами варьирует от умеренного заживления язвы (как в случае **5**) до изъязвления желудка – например, в случае эфиров **6** и **7**.

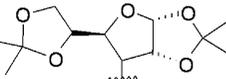
ГФ : R = Ger

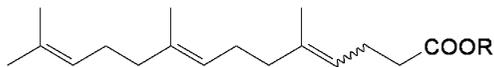
**1** : R = H

**2** : R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt

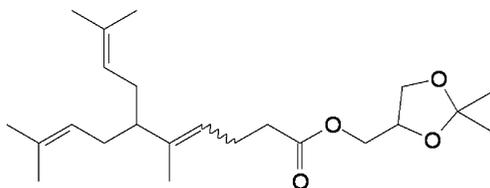
**3** : R = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH

**4** : R = (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>Bu

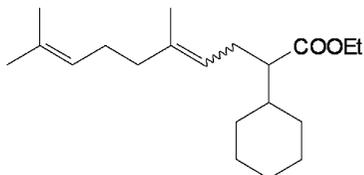
**5** : R = 



ГФ, **2-5** и др. (4*E*/Z,8*E*; *E*/Z ≈ 7:3)



**6** (4*E*/Z; *E*/Z = 6:1)



**7** (4*E*/Z, *E*/Z = 2:1)

Методами радиоиммунологического анализа и электрофореза показано, что **2** выполняет биохимическую функцию, присущую известным противоязвенным полипренилуксусным кислотам и их производным: нормализацию уровня простагландинов ( $E_2$ ,  $F_{2\alpha}$ ) и гликопротеинов с низкой электрофоретической подвижностью в подвергшейся стрессу слизистой желудка.

### Литература

1. А.с. СССР № 1482725 и 1475120
2. Башкирский хим. журн. 1997. 4 (4). 7–14.

## СИНТЕЗ СУЛЬФИДОВ МЕНТАНОВОГО РЯДА НА ОСНОВЕ (-)-КАРВОНА

*Е.В. Сиразиева, В.А. Старцева, Л.Е. Никитина, Н.П. Артемова,  
А.В. Софронов, И.В. Кузнецов*

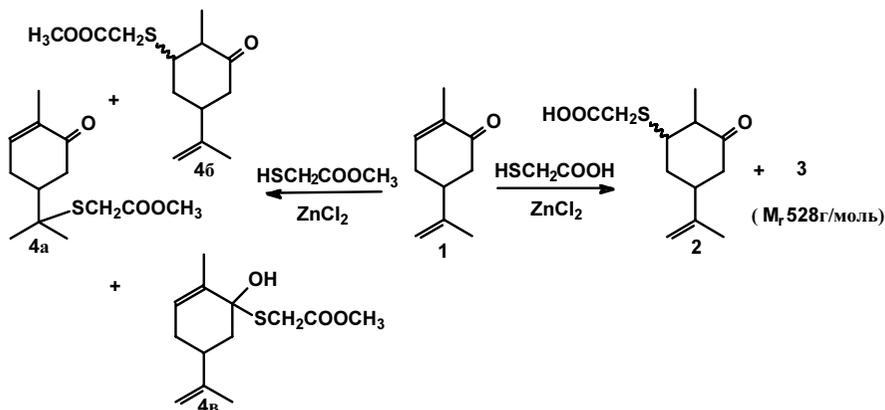
*Казанский государственный медицинский университет,  
г. Казань, e-mail: nikit @ mi. ru*

Из литературы известно, что природный кетон ментанового ряда (-)-карвон (**1**) является исходным соединением для синтеза большого количества биологически активных соединений. С целью получения новых потенциально биологически активных полифункциональных тиотерпеноидов были изучены синтетические возможности (-)-карвона в реакциях с меркаптоуксусной кислотой и ее метиловым эфиром, проводившихся в присутствии каталитических количеств  $ZnCl_2$  с использованием двукратного избытка меркаптана. Строение продуктов установлено с использованием данных ИК, ЯМР  $^1H$ , ЯМР  $^{13}C$  спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Нами было установлено, что реакция (-)-карвона с меркаптоуксусной кислотой приводит к образованию двух соединений (**2**, **3**) в соотношении 36:64, а единственный продукт реакции (-)-карвона с метиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты представляет собой смесь изомеров в соотношении 5:1:1 (**4а-4в**).

Синтезированные нами сульфиды ментанового ряда проявили умеренную антибактериальную активность против *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Исследования соединений (**2**, **4**)

на мутагенность и генотоксичность показали, что они не являются прямыми мутагенами, следовательно, невелика вероятность проявления ими канцерогенных свойств.



Работа выполнена при поддержке гранта НИОКР Республики Татарстан (№ 03-3.6-245/2004).

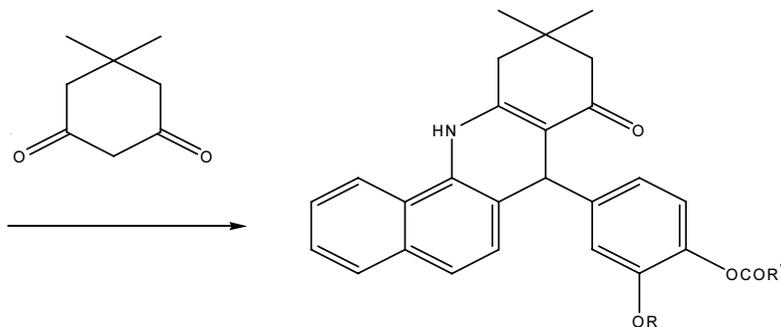
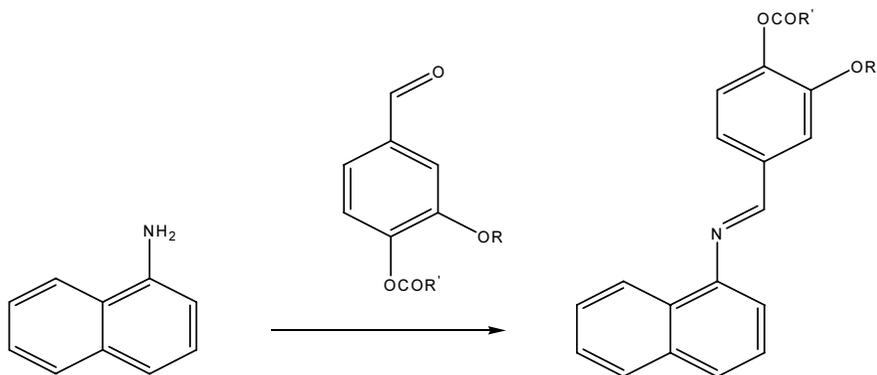
## СИНТЕЗ 4-(10,10-ДИМЕТИЛ-8-ОКСО-7,8,9,10,11,12-ГЕКСАГИДРОБЕНЗО[С]АКРИДИН-7-ИЛ)-2-МЕТОКСИ(ЭТОКСИ)-ФЕНИЛОВЫХ ЭФИРОВ, ОБЛАДАЮЩИХ БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*В.В. Скатецкий, Е.А. Дикусар, Н.Г. Козлов*

*Институт физико-органической химии  
Национальной АН Беларуси, г. Минск, e-mail: loc@ifoch.bas-net.by*

Из сложных эфиров ванилина, ванилала и кислот ароматического и алифатического рядов реакцией с 1-нафтиламином в среде этанола были получены в виде индивидуальных Е-изомеров ранее не известные азометины (основания Шиффа), которые в дальнейшем вводились в гетероциклизацию с димедоном, давая с выходом 14 – 77% соответствующие 4-(10,10-диметил-8-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[с]акридин-7-ил)-2-метокси(этокси)-фениловые эфиры карбоновых кислот, образующиеся в результате перегруппировки аддукта азометина и димедона, протекающей по типу перегруппировки Гофмана-Марциуса.

Предполагается, что синтезированные соединения обладают бактерицидной активностью.



$R = \text{CH}_3, R' = n\text{-CH}_3\text{Ph}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}, n\text{-ClPh}, n\text{-NO}_2\text{Ph},$   
 $m\text{-NO}_2\text{Ph}, \text{CH}_2\text{Br}, (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3, \text{CH}=\text{CH}_2, \text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2; R = \text{C}_2\text{H}_5,$   
 $R' = n\text{-CH}_3\text{Ph}, o\text{-ClPh}$

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, УФ- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

## СИНТЕЗ ТИОЛОВ С ТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

*В.А. Старцева<sup>1</sup>, Л.Е. Никитина<sup>1</sup>, И.А. Вакуленко<sup>1</sup>, А.В. Калыгина<sup>1</sup>,  
Л.Л. Фролова<sup>2</sup>, А.В. Кучин<sup>2</sup>, М.О. Аникеенок<sup>3</sup>, О.Н. Ильинская*

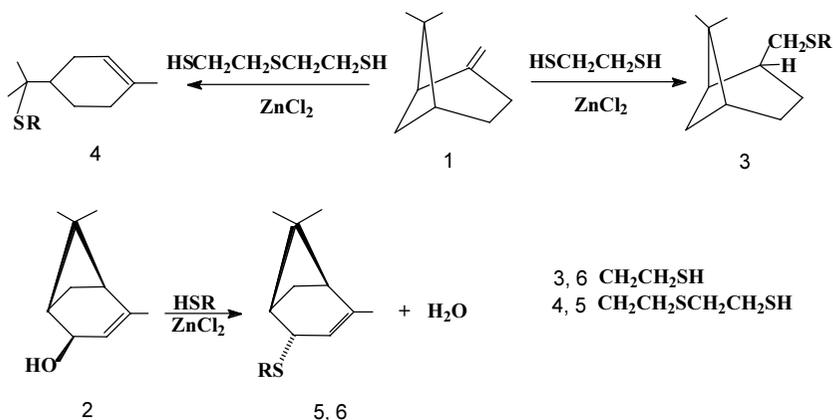
<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет,  
г. Казань, e-mail: nikit @ ti. ru;

<sup>2</sup> Институт химии Коми Научного центра Уральского отделения РАН;

<sup>3</sup> Казанский государственный университет

Ранее нами были изучены реакции различных монотерпенов с тиолами и дисульфидами в присутствии кислот Льюиса, результаты которых в значительной степени зависели от лабильности изопреноидной системы молекулы субстрата, структуры тиола и используемого катализатора [1-3]. В данной работе нами описан синтез ряда терпентиолов с целью использования их в качестве реагентов для получения новых соединений с потенциальной биологической активностью.

Реакции (-)-β-пинена(1) и (-)-цис-вербенола(2) с этандитиолом и ди(меркаптоэтил)сульфидом, проведенные при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств ZnCl<sub>2</sub> в каждом случае завершились образованием единственного продукта (3-6), выделенного из реакционной смеси с использованием колоночной хроматографии на силикагеле.



С помощью комплекса спектральных данных было установлено, что присоединение этандитиола к β-пинену протекает с образованием сульфида пинановой структуры против правила Марковникова (3), а реакция β-пинена с ди(меркаптоэтил)сульфидом происходит с изомеризацией пинанового скелета и образованием продукта ментеновой структуры (4).

Для объяснения результатов обеих реакций (-)- $\beta$ -пинена с бифункциональными тиолами были привлечены данные квантовохимических расчетов. Расчеты термодинамической стабильности всех возможных изомеров аддуктов реакции (-)- $\beta$ -пинена с этандитиолом и ди(меркаптоэтил)сульфидом, проведенные методом РМЗ, показали, что в обеих реакциях термодинамически более выгодными оказываются продукты с раскрытием цикла, очевидно, за счет снятия соответствующего напряжения в бициклической молекуле пинановой структуры. Образование в реакции (-)- $\beta$ -пинена с этандитиолом продукта присоединения против правила Марковникова с сохранением пинановой системы (3) свидетельствует о том, что он является лишь кинетически контролируемым, а в жестких условиях, скорее всего, образовывался бы продукт ментеновой структуры.

Наличие в молекуле (-)-*цис*-вербенола гидроксильной группы представляет дополнительные возможности для функционализации этого соединения серосодержащими реагентами с целью получения новых потенциально биологически активных веществ. Нами было установлено, что в условиях кислотного катализа протекают реакции замещения ОН-группы на тиоалкильную функцию с количественными выходами. Полученные спектральные данные (ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопия и хромато-масс-спектрометрия) свидетельствуют о том, что аддукты (5, 6) представляют собой тиолы пиненовой структуры с *экзо*-расположением SR-группы по отношению к *гем*-диметильному фрагменту.

Синтезированные нами тиолы терпенового ряда были протестированы на антимикотическую активность, при этом продукт реакции *цис*-вербенола с ди(меркаптоэтил)сульфидом проявил умеренную антимикотическую активность против грибков рода *Candida albicans*. Исследования соединений (3-6) на мутагенность и генотоксичность показали, что они не являются прямыми мутагенами, следовательно, невелика вероятность проявления ими канцерогенных свойств.

### Литература

1. Никитина Л.Е., Племенков В.В. // Хим.прир. соед.1990. №5. С.624–626.
2. Никитина Л.Е., Шкуро О.А., Племенков В.В. // ЖОХ. 1993. Т.29, вып.9. С.1794-1797.
3. Моргунова В.А., Никитина Л.Е., Племенков В.В., Чугунов В.В., Фазлыева М.Г. // ЖОрХ. 2000. Т.36, вып.4. С.512–514.

Работа выполнена при поддержке гранта НИОКР Республики Татарстан (№ 03-3.6-245/2004).

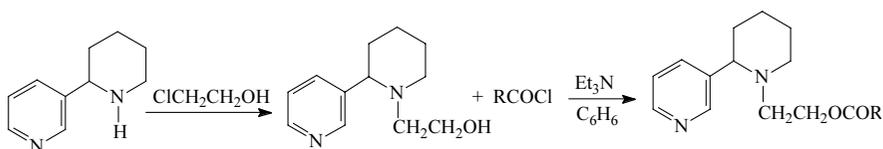
# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ О-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-β-(ОКСИЭТИЛ)АНАБАЗИНА

*Р.Т. Тлегинов*

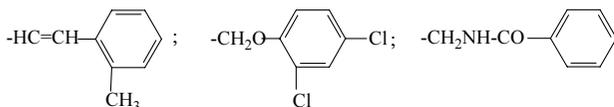
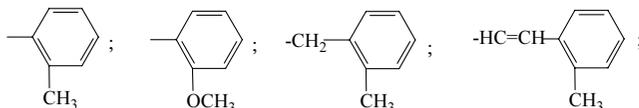
*Каракалпакский государственный университет, г. Нукус,  
Республика Каракалпакстан, Узбекистан e-mail: compounds@intal.uz*

Интерес к алкалоидам, содержащим в своей структуре ядро пиридина и пиперидина, обусловлен наличием в их ряду биологически активных веществ. По своим фармакологическим свойствам алкалоид анабазин относится к ганглионарным ядам и является типичным Н-холиномиметиком.

Работами ряда исследователей показано, что замещение атома водорода при азоте пиперидинового кольца анабазина на алкильные или ацильные радикалы приводит к снижению токсичности и зачастую некоторому изменению профиля биоактивности. В продолжение работ в этом направлении в данном сообщении мы описываем синтез серии новых алкил- и арилсодержащих сложных эфиров N-β-(оксиэтил)анабазина. Последние получали ацилированием N-β-(оксиэтил)анабазина с соответствующими хлорангидридами кислот в стандартных условиях по схеме:



R: -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; -CH=CH-CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>Cl; -CH<sub>2</sub>Br; -CHCl-CH<sub>3</sub>;  
-CHBrCH<sub>3</sub>; -CHONCl-CH<sub>3</sub>; -CCl<sub>3</sub>;



Конечные продукты реакций очищали методом колоночной хроматографии на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, выходы сложных эфиров составили 43–78%. Строение полученных соединений доказано данными спектров ИК и ПМР.

В ИК-спектре О-ацильных производных N-β-(оксиэтил)анабазина наблюдаются следующие характерные полосы поглощения функциональ-

ных групп: 1735–1760  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1140–1250  $\text{cm}^{-1}$  (C-O-C) 1550–1585  $\text{cm}^{-1}$  (C=C) и при 1560–1580  $\text{cm}^{-1}$  имеются слабые полосы поглощения пиридинового кольца.

В ПМР спектрах в области 3.9–4.4 м.д. находится сложный мультиплет протонов  $-\text{CH}_2\text{O}-$ , характерные сигналы протонов ароматического кольца обнаруживаются в области слабого поля при 7.4–7.8 м.д., сигналы  $\alpha, \beta, \gamma$ -протонов пиридинового цикла расположены при 8.35, 7.13 и 7.56 м.д. Протоны пиперидинового кольца резонируют в области 3.02–3.20 м.д. ( $\text{H}_{2\alpha}, \text{H}_{6\alpha}$ ) и 2.12 м.д. ( $\text{H}_{6\beta}$ ).

Биоиспытаниями показано, что производные N- $\beta$ (оксиэтил)анабазина не обладают анти-HIV активностью *in vitro* против СЕМ-SS при концентрации  $5,00 \times 10^{-5}$   $\mu\text{g/ml}$  и проявляют слабую активность против *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub> R<sub>v</sub> в концентрациях 6,25  $\mu\text{g/ml}$ .

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ЛУПИНИНОВОГО ЭФИРА 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

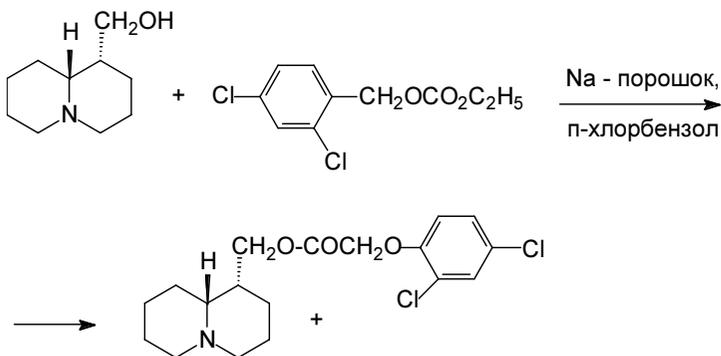
*Р.Т. Тлеенов*

*Каракалпакский госуниверситет, г. Нукус, Республика Каракалпакстан,  
Узбекистан e-mail: compounds@intal.uz*

Алкалоид лупинин является вторым по содержанию в растениях *Anabasis aphylla*. Фармакологическими исследованиями лупинина показано, что он при малой токсичности оказывает бактерицидное и седативное действия, обладает кратковременным глистогонным и гипотензивными свойствами. В плане поиска новых антигрибковых средств мы синтезировали лупининовый сложный эфир 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (см. схему на с. 67).

Выход маслообразного продукта реакции составил 77%,  $R_f=0,74$  (хлороформ : этанол, 2:1),  $n_D^{20}=1.6084$ ,  $[\alpha]_D^{25}=-14.4$  (C 1,  $\text{CHCl}_3$ ). Строение подтверждено данными ИК и ПМР-спектроскопии.

В ИК-спектре полученного эфира присутствуют полосы поглощения в области 1735  $\text{cm}^{-1}$ , характерные для карбонила сложноэфирной группы и 1170  $\text{cm}^{-1}$  для простой эфирной связи. Полоса поглощения при 1620  $\text{cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям C=C связи бензольного кольца, полоса поглощения для C-Cl группы обнаруживается в области 980  $\text{cm}^{-1}$  и поглощение при 2840  $\text{cm}^{-1}$  характерна для транс-хинолизидиновой системы.



В ПМР спектре в области 4.1–4.2 м.д. находится сложный мультиплет метиленовых протонов  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$ . Широкий дублет ( $J=10.6$  Гц) при 2.7–2.9 м.д. относится к экваториальным протонам  $\text{H}_{2c}$  и  $\text{H}_{10c}$  хинолизидинового фрагмента. Остальные метиленовые протоны хинолизидинового кольца расположены в области 1.2–1.8 м.д.

Противогрибковая активность синтезированного вещества определена на штаммах *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Лупининовый эфир 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты ингибировал рост патогенов на 95% при концентрации 100  $\mu\text{g/ml}$ .

## КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ФУЛЛЕРОПИРРОЛИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛА

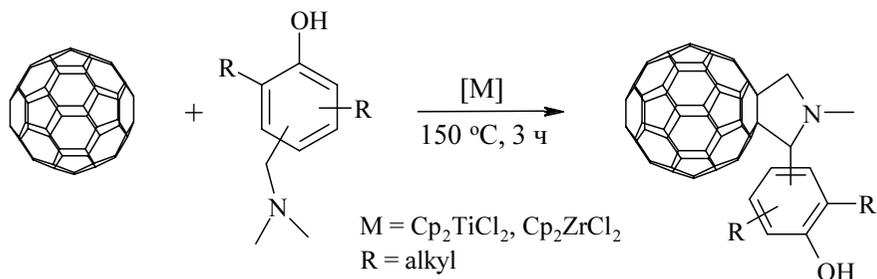
*А.Р. Туктаров, В.А. Дьяконов, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев*

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

Производные [60]фуллере́на привлекательны для медицинской химии благодаря своим электронным свойствам, размерам, гидрофобности и трехмерности [1]. При поиске биологически активных препаратов наиболее интересными являются фуллерены, содержащие «фармакофорные» группы, например, пространственно затрудненные фенолы [2], которые применяются в составе препаратов, используемых при лечении опухолевых заболеваний [3].

В предлагаемом докладе обсуждается новый подход к получению фуллеропирролидиновых фенолов катализируемой комплексами переходных металлов реакцией фуллере́на с аминотетраметилрованными фенолами.

Установлено, что при взаимодействии  $C_{60}$  с пространственно затрудненными аминотетраметилрованными фенолами под действием каталитических количеств (10–20 мол %)  $Cp_2TiCl_2$  или  $Cp_2ZrCl_2$  (толуол, 150 °С, 3 ч) образуются с выходами 70–85 % соответствующие фуллеропирролидиновые производные фенола (**1**). Без катализатора реакция не идет. Разработанный нами общий метод каталитического синтеза фуллеропирролидиновых производных пространственно затрудненных фенолов открывает перспективный путь к синтезу новых биологически активных веществ.



### Литература

1. *T. Da Ros, M. Prato*. Chem. Commun. 1999. 663
2. *Нуретдинов И.А. и др.* // Изв.АН. Сер.хим. 2001. 582
3. *Эмануэль Н.М.* Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука, 1977. 184 с.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 04-03-97510) и Фонда содействия отечественной науке.

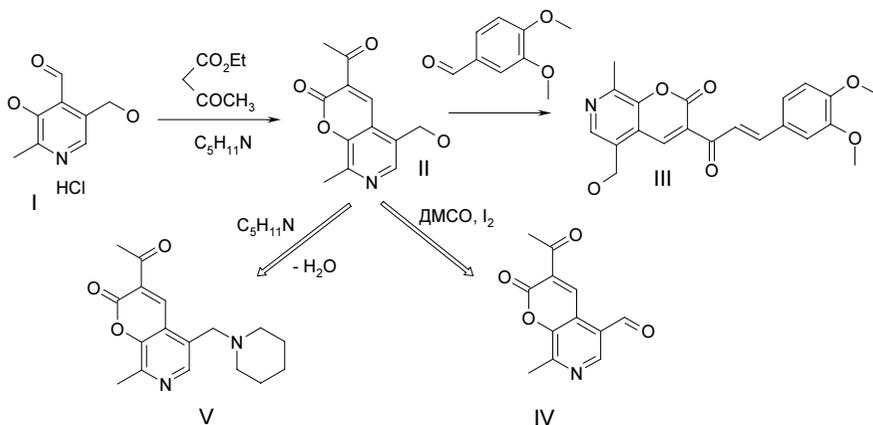
# СИНТЕЗ 3-АЦЕТИЛ-5-ГИДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ- -2-ОКСО-2Н-ПИРАНО-[2,3-С]ПИРИДИНА

*В.А. Тускаев, З.А. Валиева, А.Х. Тускаев*

*Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова,  
г. Владикавказ, e-mail: tuskaev@yandex.ru*

В целях изучения реакционной способности и фармакологической активности нитропроизводных кумарина мы решили синтезировать гетероциклические аналоги нитрокумарина – производные  $\alpha$ -пиринопиридина. В качестве исходного соединения мы использовали пиридоксаль I, поскольку в структуре этого соединения уже присутствует о-гидроксикарбонильный фрагмент. Конденсацией пиридоксала с этилацетоацетатом получен 3-ацетил-5-гидроксиметил-8-метил-2-оксо-2Н-пирано-[2,3-с]пиридин II.

Ацетильная группа в соединении II сохраняет высокую реакционную способность, что проиллюстрировано конденсацией с вератровым альдегидом. Наличие пиридинового цикла позволяет получать фармакологически приемлемые водорастворимые производные III. Имеющаяся в соединении II оксиметильная группа позволяет синтезировать формильные и аминометильные производные.



Учитывая возможность раскрытия лактонного цикла *in vivo*, а также наличие циннамоильного фрагмента и оксиметильной группы, мы прогнозируем антиоксидантные свойства для соединений. Проводится фармакологический скрининг.

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ КУМЕСТРОЛА

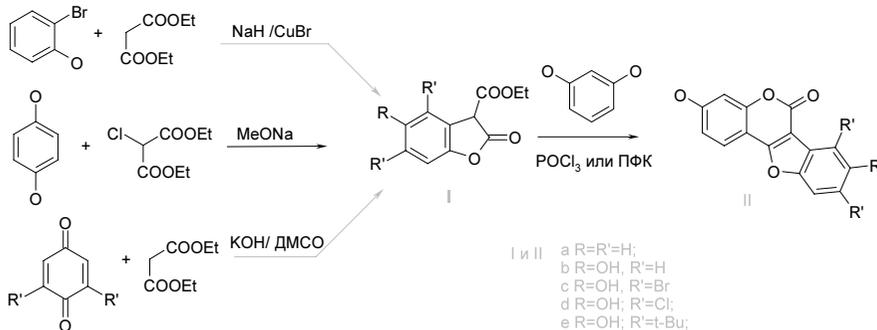
*В.А. Тускаев, Э.А. Кешиян, А.Х. Тускаев*

*Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова,  
г. Владикавказ, e-mail: tuskaev@yandex.ru*

Флавоноиды, проявляющие эстрогенную активность, представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных веществ для терапии эстроген-зависимых патологий — онкологических заболеваний репродуктивной системы, остеопороза, ряда сердечно-сосудистых заболеваний, а также в качестве альтернативы гормонально-заместительной терапии (ГЗТ). Согласно литературным данным наиболее активными фитоэстрогенами являются производные куместрола **II**.

Несмотря на относительную простоту структуры и отсутствие хиральных центров, в настоящее время нет достаточно простого, экономичного и универсального способа синтеза куместанов. Описанные в научной литературе подходы включают окисление птерокарпановой системы, катализируемую солями  $Tl^{3+}$  перегруппировку 2, 2'-дигидроксиалконов, сужение цикла в бензопирилиевых солях и т.п.

Предлагаемый нами способ синтеза заключается в формировании ядра **B** куместановой системы:



Исходные 3-карбэтоксibenзофуран-2-оны **I** получены взаимодействием замещенных 1,4-бензохинонов или *o*-бромфенола с диэтилмалонатом, а также реакцией гидрохинона с хлормалонатом. Заключительная конденсация с резорцином проводится в среде оксихлорида фосфора (V) или ПФК. Структура синтезированных соединений подтверждена методом спектроскопии ПМР.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ; грант 04-04-96812

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-β-КАРБОЛИНА С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

*В.А. Тускаев, И.А. Танклаева, А.Х. Тускаев*

*Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова,  
г. Владикавказ, e-mail: tuskaev@yandex.ru*

Недавно обнаруженная высокая антиоксидантная активность 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин-3-карбоновых кислот [1] побудила нас синтезировать новые производные этой группы соединений. Несмотря на то, что наиболее интересные соединения из числа описанных в работе [1] превосходят по уровню активности известный антиоксидант троллокс, мы надеемся получить более активные соединения.

Прогноз новых структур основывается на следующих положениях:

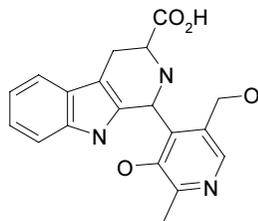
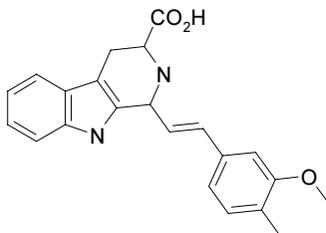
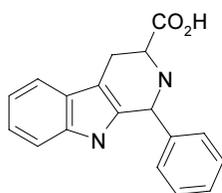
– обязательным структурным признаком является наличие фенольного гидроксила;

– введение в орто-положение к фенольному гидроксилу объемных алкильных заместителей должно способствовать увеличению АО, поскольку пространственно-затрудненные фенолы являются хорошо известными ловушками свободных радикалов;

– известно, что 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина являются ингибиторами фосфодиэстераз (ФДЭ) циклических нуклеотидов. Для «сужения» спектра фармакологического действия нам представляется целесообразным ослабить этот вид активности. Для этого в положение 2 арильного фрагмента должно быть замещено. По данным литературы, вывод бензольного ядра из плоскости карболинового цикла приводит к исчезновению свойств ингибиторов ФДЭ.

– в ряде случаев увеличение цепи сопряжения приводит к усилению антиоксидантных свойств, что побудило нас синтезировать винилоли соединений I.

– информация о антиоксидантной активности 3-гидроксипиридинов послужила основанием для синтеза соединения III, которое, кроме того, содержит фрагмент витамина В<sub>6</sub>.



Структура синтезированных соединений подтверждена методом ПМР-спектроскопии. Проводятся фармакологические испытания синтезированных соединений.

### Литература

1. *Herraiz T., Galistero J. // J. Agric. Food Chem.* 2003. 51. 7156.

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ $\beta,\beta'$ -ТРИКЕТОНОВ ЦИКЛОПЕНТЕНОВОГО РЯДА

*О.П. Шестак, В.Л. Новиков, Н.Г. Прокофьева, Л.С. Шевченко*

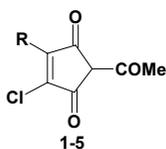
*Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН  
г. Владивосток, e-mail: shestak@piboc.dvo.ru*

Циклопентеновые  $\beta,\beta'$ -трикетоны типа 1 интересны своим высоким химическим и биологическим потенциалом. Каждый С- и О-атом в такой молекуле может быть реакционным центром, и, следовательно, они могут использоваться как многоцелевые полифункциональные строительные блоки в синтезе разнообразных карбо- и гетероциклических соединений [1]. Эти соединения проявляют высокую антибактериальную активность [2], оказывают сильное цитотоксическое действие на эмбрионы морского ежа *Strongylocentrotus intermedius* и ингибирующее действие на  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу мозга крыс и  $\text{Ca}^{2+}$ -фосфатазу [3].

Если сам трикетон **1** активно подавляет развитие грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, но не действует на грибы, то его производное – енольный эфир **17** – наоборот, селективно подавляет развитие патогенных грибов *Trichophyton mentagrophytes* (МИК<sub>100</sub> 0.62 мкг/мл) [4].

Наконец, синтетические  $\beta, \beta'$ -трикетоны типа **1** очень близки по своей структуре к уникальным природным циклопентеновым  $\beta, \beta'$ -трикетонам – вторичным метаболитам высших растений: калитрону **18** [5], корусканону В **19** [6], луцидону **20** [7] и линдерону **21** [8], проявляющим высокую антимикробную, антигельминтную и инсектицидную активности.

Природные енольные эфиры трикетонов **19-21** имеют хорошие перспективы для клинического использования. Метиллиндерон **24** является эффективным ингибитором химазы – химотрипсиноподобной серинпротеазы человека, играющей значительную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, хронических воспалительных процессов и фиброза [9]. Корусканон А **22** проявляет сильную антифунгальную активность в отношении *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* – основных патогенов, воздействию которых наиболее подвержены ВИЧ-инфицированные больные [6]. Особое значение имеет высокая активность корусканона А в отношении фуконазолрезистентных линий *C. albicans*, выделенных из пациентов, проходивших курс фуконазольной терапии.



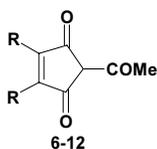
1 R= Cl

2 R= SC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>

3 R= SC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-o-OH

4 R= SCH<sub>2</sub>COOH

5 R= SCH<sub>2</sub>COOMe



6 R= SMe

7 R= SC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>

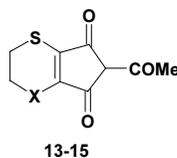
8 R= SCH<sub>2</sub>Ph

9 R= SC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-o-OH

10 R= SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

11 R= SCH<sub>2</sub>COOH

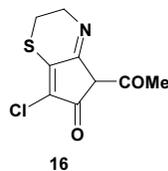
12 R= SCH<sub>2</sub>COOMe



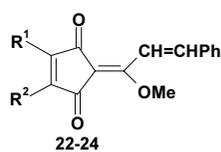
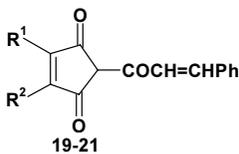
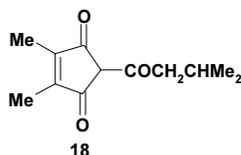
13 X=O

14 X=S

15 X=NH



Для расширения исследований по изучению биологического потенциала циклопентеновых  $\beta, \beta'$ -трикетонов нами был осуществлен синтез серосодержащих трикетонов **2-16** через реакции дихлортрикетона **1** с различными S-нуклеофилами. Последний получали ацилированием енолацетата ацетона (изопропенилацетата) дихлормалеиновым ангидридом [1]. Трикетон **6** получен взаимодействием **1** с метантиолятом натрия в растворе ДМФА, а остальные соединения через реакции **1** со свободными тиолами в растворе MeOH в присутствии KF или CsF. Замещение атомов хлора в **1** на RS-функции протекало по механизму Ad<sub>N</sub>E.



19, 22: R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H; 20, 23: R<sup>1</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=H; 21, 24: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OMe

Реакции субстрата **1** с додецилмеркаптаном, о-гидрокситиофенолом и меркаптоуксусной кислотой протекали с образованием продуктов моно- (**2**, **3** и **4**) и дизамещения (**7**, **9** и **11**) соответственно. В случае реакции **1** с меркаптоуксусной кислотой наблюдалась частичная этерификация COOH-группы в продуктах **4** и **11** с образованием эфиров **5** и **12**. Реакция **1** с бензилмеркаптаном в тех же условиях приводила к образованию только продукта **8**.

В случае бифункциональных нуклеофилов ряда этантиола реакции протекали по разным направлениям. Так, реакция **1** с β-меркаптоэтанолом дала смесь продуктов **10** и **13**, с 1,2-этандитиолом – продукт **14**, а с цистамином – смесь бициклических трикетонов **15** и **16**.

В качестве тест-системы для изучения антимикробной активности синтезированных соединений **1-16** использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* ATCC 21027) и грамотрицательные (*Escherichia coli* DSM 3901) бактерии, полученные из Американской и Немецкой коллекций типовых культур, и дрожжи *Candida albicans* КММ 455 из Коллекции морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН.

Изученные соединения **1-16** не проявили значительной активности в отношении грамотрицательных бактерий и дрожжей, но подавляли рост *S. aureus*. Для наиболее активных соединений **1**, **5** и **12** значения МИК<sub>100</sub> составляют 1.25–2.50 мкг/мл.

Цитотоксическая активность соединений **1-16** оценивалась на гаметах морского ежа *Strongylocentrotus intermedius*. Полное торможение деления оплодотворенных яйцеклеток морского ежа под действием соединений **16**, **1**, **5**, **12** и **6** наблюдалось в концентрациях 0.8, 1.5, 2.5, 2.5 и 2.5 мкг/мл соответственно. Ингибирующее действие других трикетонов проявлялось лишь в концентрациях 25–100 мкг/мл. Соединения **1**, **5**, **12** и **6** подавляли жизнеспособность клеток карциномы Эрлиха *in vitro* в концентрациях 6.0–10.0 μМ.

Гемолитическая активность изученных трикетонов **1-16** проявлялась лишь в значительно более высоких концентрациях, чем противомикробная и цитотоксическая. Так, соединения **1** и **5** индуцировали гемолиз эритроцитов в концентрациях 17.5 и 25.0 мкг/мл соответственно.

Результаты исследований показывают, что некоторые из соединений **1-16** представляют определенный интерес в качестве потенциальных противомикробных и цитотоксических средств.

## Литература

1. Шестак О. П., Новиков В. Л., Стехова С. И. // Хим.-фарм. журн. 1998. 32. №11. 21–23.
2. Шестак О. П., Новиков В. Л., Стехова С. И. и др. // Хим.-фарм. журн. 1999. 33. №1. 18–21.
3. Шестак О. П., Новиков В. Л., Прокофьева Н. Г. и др. // Хим.-фарм. журн. 1999. 33. №12. 5–8.
4. Новиков В. Л., Шестак О. П., Стехова С. И. Пат. РФ 1549017. 1993.
5. Birch A. J. // J. Chem. Soc. 1951. 3026–3030.
6. Li X.-C., Ferreira D., Jacob M. R. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2004. 126. 6872–6873.
7. Lee H. H. // Tetrahedron Lett. 1968. 4243–4246.
8. Kiang A. K., Lee H. H., Sim K. Y. // J. Chem. Soc. 1962. 4338–4345.
9. Aoyama Y., Konoike T., Kanda A. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. 11. 1695–1697.

## АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ САХАРОЗЫ – УДОБНЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

*И.М. Яковлева, Э.Т. Ямансарова, О.С. Куковинец, М.И. Абдуллин*

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

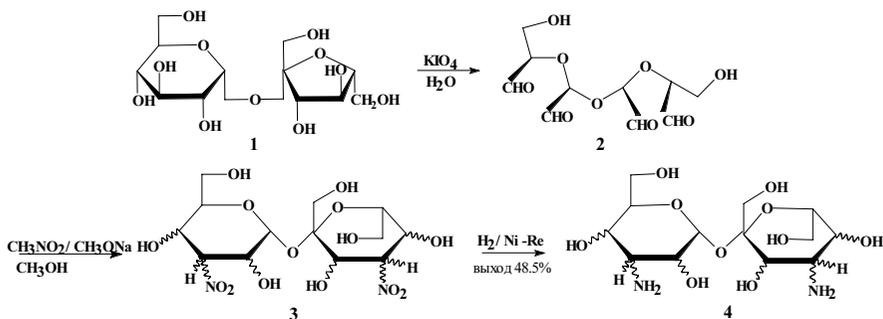
В последние годы интенсивно исследуется возможность введения углеводных остатков в молекулы физиологически активных веществ в связи с вероятностью использования такой модификации для направленного транспорта лекарств к определенным типам клеток. Кроме того, аминокислотные моно- и дисахариды сами обладают рядом ценных биологических свойств.

Нами изучен подход получения такого рода соединений на основе сахарозы. Имеются данные, что незамещенные аминокислотные производные сахарозы могут оказывать гипогликемическое действие (3'-производные), а также проявляют антимикробную активность.

Одним из подходов получения аминокислотных производных из сахарозы является её предварительное окислительное расщепление тетраацетатом

свинца до диальдегида по фруктозному остатку. Нами осуществлено окислительное расщепление сахарозы (**1**) до тетраальдегида (**2**). Оно заключается во взаимодействии разбавленного водного раствора сахарозы (1:40) с некоторым недостатком перйодата калия при pH 5-6 в темноте в течение 30 ч при комнатной температуре или небольшом охлаждении. Было выяснено, что проведение реакции в этих условиях (отсутствие освещения, строгий контроль pH и сильное разбавление) необходимо для предотвращения переокисления сахарозы и выпадения молекулярного йода.

Далее полученный тетраальдегид без дополнительной очистки вовлекли в конденсацию по Фишеру с нитрометаном, в результате чего было выделено единственное динитропроизводное трегалозы (**3**) с закрытым аномерным центром.



Подтверждением его образования служит появление в ИК-спектре характерных полос поглощения нитрогруппы.

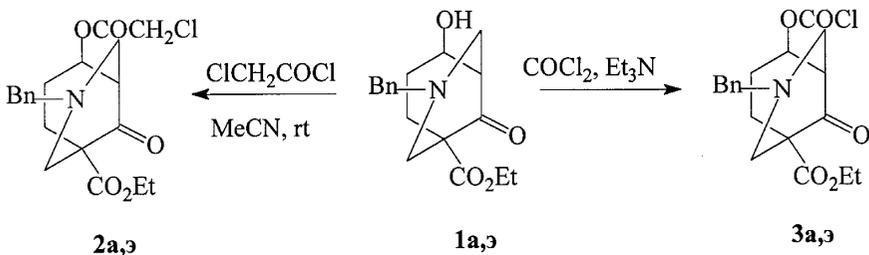
Использование в качестве катализатора восстановления нитрогрупп никеля Реня позволило отказаться от дорогого оксида платины и привело с выходом 48.5% к 3,3'-диамино-3,3'-дидезокитрегалозе (**4**) в качестве единственного продукта. Подтверждением его образования является наличие в ИК спектре характерных полос поглощения аминогруппы и исчезновение сигналов нитрогруппы.

# СИНТЕЗ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-КАРБОКСИЭТИЛ-3-БЕНЗИЛ-3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИАРИТМИКОВ

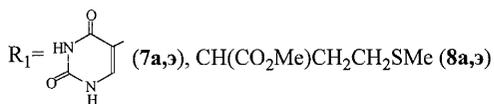
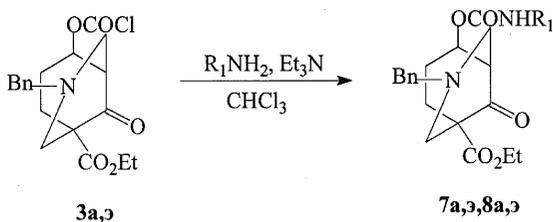
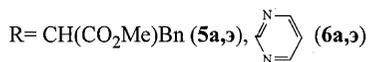
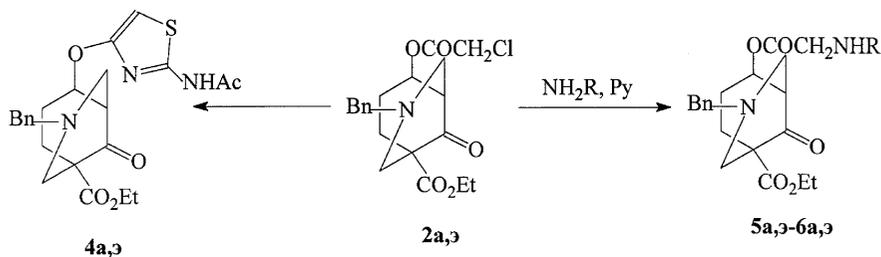
*Г.Р. Яхина, Г.Ф. Вафина, Ф.З. Галин, М.С. Юнусов*

*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, г.Уфа,  
e-mail: Vafina@anrb.ru*

Дитерпеновые алкалоиды, содержащие 3-азабицикло[3.3.1]нонановую систему, обладают высокой физиологической активностью и находят применение в качестве лекарственных средств. В продолжение исследований для выявления зависимости структура-активность нами изучена возможность использования в качестве синтона 6-гидрокси-1-карбоксиэтил-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она **1а,э**. В реакциях использовалась смесь эпитермических спиртов **1а:э**=1:12, где **а** – аксиальный, **э** – экваториальный заместитель при С<sup>6</sup>. Введение новых заместителей осуществляли двумя путями: реакцией с ClCH<sub>2</sub>COCl в ацетонитриле при комнатной температуре и с 9,4%-ным раствором фосгена в бензоле в присутствии Et<sub>3</sub>N при 0 °С в среде хлористого метилена. В результате получили соответственно сложный эфир **2а,э** и карбоксилхлорид **3а,э** с количественным выходом.



Реакцией эфира **2а,э** с N-ацетилтиомочевинной в условиях реакции Ганча получено 1,3-тиазольное производное **4а,э** с выходом 92%. Взаимодействие хлорэфира **2а,э** с метиловым эфиром L-β-фенил-α-аланином или 2-аминопиримидином в пиридине с выходом 75–78% получены сложные эфиры **5а,э**, **6а,э** соответственно. Карбаматы **7а,э**, **8а,э** получены взаимодействием карбоксилхлорида **3а,э** с 5-аминоурацилом и метиловым эфиром метионина в хлороформе в присутствии Et<sub>3</sub>N при 0 °С с выходом 52–65%.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ Российской Федерации № НШ-139.2003.3 и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе».

## АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ НАФТАЗАРИНОВОГО РЯДА

*А.Я. Якубовская\*, Н.Д. Похило, В.Ф. Ануфриев,  
Л.С. Шевченко, М.М. Анисимов*

*Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН,  
г. Владивосток, e-mail: ayakub@piboc.dvo.ru*

Антимикробная активность замещенных 1,4-нафтохинонов и юглонов (5-гидрокси-1,4-нафтохинонов) исследовалась ранее. В то же время имеются лишь отдельные сведения, касающиеся антимикробных свойств шиконина и его производных, причем было однозначно установлено, что за фармакологическое действие этих соединений отвечает 5,8-дигидрокси-1,4-нафтохиноидный (нафтазариновый) фрагмент. Однако до настоящего момента антимикробная активность других замещенных нафтазаринов остается практически не исследованной, по-видимому, из-за отсутствия надежных методов синтеза этих веществ.

Нами впервые была синтезирована большая коллекция замещенных нафтазаринов, что позволило изучить их антимикробную активность и установить взаимосвязь между структурой и активностью этих соединений. Нафтазарины **1**, **10**, **11**, **13** получены двойным циклоацилированием диметилловых эфиров соответствующих гидрохинонов малеиновым или дихлормалеиновым ангидридом. Окисление нафтазарина (**1**)  $MnO_2$  в конц.  $H_2SO_4$  в зависимости от условий дает нафтопурпурин (**3**) или момпаин (**7**), при окислении дихлорнафтазарина (**10**) получается продукт **12**. Радикальное алкилирование **12** перекисью пропионила в *t*-BuOH дает нафтазарин **14**, последующие метилирование  $\beta$ -гидроксигруппы и замещение атомов хлора на метоксигруппы действием системы  $CsF-Al_2O_3-MeOH$  приводит к триметилловому эфиру **9**. Гидролиз последнего  $AlCl_3$  в нитробензоле дает эхинохром А (**8**). Этил- (**2**) и 2-гидрокси-3-этилнафтазарины (**5**) были получены дегалогенированием соответствующих дихлорпроизводных **13** и **14** действием Fe в AcOH. Радикальным бромированием этилнафтазарина **2** был синтезирован продукт **6**. При метилировании diazometаном нафтопурпурина (**3**) образуется метоксинафтазарин **4**. Следует отметить, что продукты **1**, **5**, **7**, **8** являются синтетическими аналогами природных соединений.

В качестве биологических тестов использовали 24-часовые культуры дрожжей *Saccharomyces carlsbergensis*, грамположительных и грамотрицательных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Дрожжи культивировали при 28 °С в жидкой питательной среде следующего состава (г/л): глюкоза – 40, пептон – 10, pH 6. Бактериальные клетки культивировали

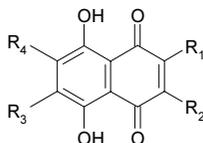
при 37 °С в жидкой питательной среде следующего состава (г/л): глюкоза – 5, пептон – 10, NaCl – 5, рН 7.2. Инкубационная среда состояла из 2.0 мл суспензии клеток (около 1–10<sup>6</sup>) и 0.04 мл раствора испытуемых веществ. Контроль за размножением клеток дрожжей и *Escherichia coli* осуществляли визуально через 24 ч, а *Staphylococcus aureus* – через 48 ч.

Экспериментальные данные показывают, что антимикробная активность нафтазаринов зависит от их химического строения и биологического теста (см. табл.) Наибольшую чувствительность к действию этих соединений проявили *Saccharomyces carlsbergensis*. МЭД проявляются в интервале 1.56 – >100 мкг/мл. Наиболее сильное действие обнаружено у нафтазарина (**1**). Следует отметить, что МЭД для соединения **1** (1.56 мкг/мл) совпадает с МЭД юглона (**15**), используемого в качестве консерванта, предотвращающего порчу безалкогольных напитков и вин.

Ранее было показано, что антибактериальная активность юглона повышается при введении в его молекулу атомов галогена; однако в случае нафтазарина наблюдается обратная зависимость. Так, МЭД (мкг/мл) возрастает в ряду нафтазарин (**1**) < дихлорнафтазарин (**10**) < трихлорнафтазарин (**11**): 1.56 < 3.10 < 12.5. В случае этилнафтазарина (**2**) и этилдихлорнафтазарина (**13**) присутствие атомов Cl не влияют на МЭД (3.10 мкг/мл).

Установлено, что введение гидроксифункции приводит к значительному снижению антифунгальной активности веществ (в 30–100 раз). Так, в ряду нафтазарин (**1**), нафтопурпурин (**3**), момпаин (**7**) МЭД увеличивается с 1.56 до >100 мкг/мл. При введении гидроксигруппы в молекулу этилнафтазарина (**2**), этилдихлорнафтазарина (**13**), дихлорнафтазарина (**10**) МЭД возрастает с 3.10 до >100 мкг/мл для соответствующих соединений **5**, **14**, **12**. Аналогичный результат был зафиксирован ранее в ряду нафтохинонов. Следует отметить, что при метилировании β-гидроксифункции активность соединений увеличивается на порядок: до 12.5 мкг/мл для метилового эфира нафтопурпурина (**4**) и до 3.10 мкг/мл для триметилового эфира эхинохрома (**9**).

Наименьшую чувствительность к действию нафтохинонов проявили *Escherichia coli*. МЭД проявляется в интервале 25 – >100 мкг/мл. Наиболее активными из этих веществ (МЭД 25 мкг/мл) оказались **1**, **10** и **13**. По резистентности к нафтазаринам *Staphylococcus aureus* занимают промежуточное положение.



**1-14**

## Антимикробная активность замещенных нафтазаринов

Соединение		Микроорганизмы					
№ соединения	Заместители				<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Saccharomyces carlsbergensis</i>
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	МЭД		
1	H	H	H	H	25.00	12.50–25.00	1.56
2	Et	H	H	H	> 100.00	12.50	3.10
3	ОН	H	H	H	> 100.00	> 100.00	> 100.00
4	ОМе	H	H	H	100.00	25.00	12.50
5	ОН	Et	H	H	> 100.00	> 100.00	100.00
6	СНBrСН <sub>3</sub>	H	H	H	100.00	50.00	12.50
7	ОН	H	H	ОН	> 100.00	100.00	> 100.00
8	ОН	Et	ОН	ОН	> 100.00	50.00	100.00
9	ОМе	Et	ОМе	ОМе	> 100.00	> 100.00	3.10
10	Cl	Cl	H	H	25.00	25.00	3.10
11	Cl	Cl	Cl	H	100.00	100.00	12.50
12	ОН	H	Cl	Cl	> 100.00	> 100.00	> 100.00
13	Cl	Cl	Et	H	25.00	25.00	3.10
14	ОН	Et	Cl	Cl	> 100.00	50.00	> 100.00
15	Юглон				25.00	25.00	1.56

Ранее было высказано предположение, что терапевтический эффект замещенных нафтазаринов связан с их цитотоксичностью. Действительно, как было показано нами, антимикробная активность изученных нафтазаринов коррелирует с токсичностью этих соединений, исследованной на модели ооцитов морских ежей *Strongylocentrotus nudus*.

Таким образом, результаты исследований показали, что широким спектром антимикробного действия обладают вещества **1**, **10** и **13**. Наиболее чувствительными к действию этих соединений оказались дрожжи *Saccharomyces carlsbergensis*, менее чувствительными — *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Фонда Президента Российской Федерации (грант НШ 1237.2003.3) и интеграционного проекта фундаментальных исследований СО и ДВО РАН (грант № 05-П-0-00-002).

## ЭФФЕКТИВНОЕ ЭКСТРАКЦИОННОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ЛАБИЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

*Н.Л. Егуткин, Т.П. Груздева*

*Институт органической химии УНЦ РАН,  
Институт биологии УНЦ РАН, egutkin@anrb.ru*

Экстракция является ключевой технологической стадией при выделении биологически активных веществ (БАВ). Особое место занимают процессы выделения лабильных БАВ из ферментативных растворов и в первую очередь антибиотиков, снижение потерь которых от инактивации, как правило, решается использованием пониженных температур, «щадящих» значений рН, а также центробежных экстракторов, позволяющих до минимума сократить время осуществления процесса. Вместе с тем, например, при экстракции ряда пенициллинов, константы их распределения в условиях относительной устойчивости в большинство известных экстрагентов недостаточно высоки. Это усиливает актуальность поиска и создания, в первую очередь для лабильных БАВ, «суперэффективных» экстрагентов. Такими экстрагентами, по отношению ко многим «кислым» БАВ, можно признать индивидуальные и нефтяные сульфоксиды, экстракционная способность которых существенно превышает традиционные растворители типа бутилацетата, кетонов и т.п.

Впервые установлено, что при экстракции многих БАВ-органических оснований, в том числе и лабильных, рекордную экстракционную способность проявили теломерные фторированные спирты.

Оригинальным методом снижения инактивации лабильных БАВ является использование органических растворителей дополнительно содержащих гидрофильные кислоты или основания, распределяющиеся в водную фазу и «плавно» регулирующие рН.

Разработаны эффективные методы реэкстракции лабильных полифункциональных БАВ в водную фазу при введении в экстракты «инертных» разбавителей или конкурирующих сольватирующих реагентов. Следует отметить, что снижение инактивации лабильных БАВ позволяет достигнуть не только увеличение выхода целевых продуктов, но и во многих случаях существенно упростить их последующую очистку.

## КАМЕНЬЛИЗИРУЮЩАЯ ЗУБНАЯ ПАСТА

*В.Г. Васильев, А.Б. Аржанников*

*ЗАО «АРМАД», г. Первоуральск, Свердловская область: 525327@mail.ru*

В настоящее время, по данным ВОЗ, более 80 % населения Земли имеют зубные отложения, именуемые «зубной камень». Он состоит из остатков пищи, эпителия (спущенного), бактерий, солей фосфора, кальция и др.

Современная стоматология располагает методами борьбы с зубным камнем, которые заключаются в его механическом снятии. Такие операции малоприятны для пациента и нет уверенности, что при этом не повредилась зубная эмаль под камнем или около него.

Нами разработана композиция для удаления зубного камня, которая позволяет осуществлять эту операцию путем его растворения, зубная эмаль при этом не повреждается. Сущность процесса основана на том, что подобранные соединения вступают в реакции комплексообразования с основным компонентом зубного камня (это фосфат кальция) и не реагируют с гидроксилapatитом, основным компонентом зубной эмали. Подобрать такие соединения удалось путем построения математических моделей, отражающих кинетику растворения зубного камня в зависимости от различных условий. Из составленных систем уравнений определены параметры, гарантирующие сохранность зубной эмали при одновременном растворении зубного камня.

Сохранность зубной эмали контролировали путем проведения химического анализа приготовленной зубной пасты после чистки ею зубов, на которых имеются отложения зубных камней. В пасте и предлагаемой композиции отсутствовали кальций и фосфор. В пасте определяли содержание кальция и фосфора, которые перешли в нее после обработки зубов. При растворении фосфата кальция  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  в пасте мольное отношение кальция к фосфору равно  $(\text{Ca}/\text{P}) \ 3/2=1,5$ . В гидроксилapatите  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  это соотношение  $(\text{Ca}/\text{P})$  составляет  $10/6=1,67$ . В связи с этим с помощью химического анализа пасты, которой обрабатывали зубы, можно определить, что именно подвергается растворению зубной камень или зубная эмаль. Если мольное отношение  $\text{Ca}/\text{P} \approx 1,5$ , то происходит растворение зубного камня, если мольное отношение  $\text{Ca}/\text{P} \approx 1,67$ , то происходит растворение зубной эмали. Если мольное отношение  $\text{Ca}/\text{P}$  находится между этими величинами, то происходит одновременное растворение и зубного камня, и зубной эмали.

Клинические исследования проводились на кафедре терапевтической стоматологии Уральской государственной медицинской академии.

Материалом для испытания новой зубной пасты служили постоянные зубы человека, удаленные по медицинским показаниям у пациентов в возрасте 50–70 лет, имеющих диагноз: пародонтит генерализованный, хронический.

Экстрагированные зубы очишались от остатков пластинки и зубодесневого соединения и фиксировались в имитаторе челюсти. Между чистками и исследованиями зубы содержались в искусственной слюне (бенсолоне). Чистка производилось 2 раза в день по стандартной методике. Клиническими показателями, позволяющими судить об эффективности использования новой зубной пасты, служили:

- универсальный индекс гигиены зубного камня по Грину-Вермилиону (0: отсутствие зубного камня; 1: наддесневый зубной камень покрывает 1/3 поверхности коронки зуба, 2: от 1/3 до 2/3; 3 – более 2/3, поддесневого зубного камня);
- окрашенная зубная бляшка раствором фуксина;
- прижизненная кислотная биопсия эмали (по Леонтьеву В.К. – Ди-стально В.А.) с использованием деминерализующего раствора (97 мл 1 Н HCl + 50 мл 1 Н KCl и 200 мл H<sub>2</sub>O).

Полученные в ходе работы результаты показали, что использование новой зубной пасты способствует полному удалению зубной бляшки после 3–4-кратной чистки. В табл. 1 приведены показатели окраски поверхности эмали. Растворение зубного камня происходит в зависимости от его площади (размера). Из табл. 2 видно, что на тех зубах, поверхность которых была покрыта минерализованным налетом на 1/3 (11, 12, 17, 23), к 5-му дню испытания камень лизировался в трех из четырех случаев.

Таблица 1

**Показатели окраски поверхности эмали при чистке зубов новой зубной пастой**

Формула зуба	До чистки	В процессе чистки					
		1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день	6-й день
11	s	S	1/3				
17	S	1/3					
24	s	S					
23	s	S	S	1/3			
32	S	1/3					
41	1/3						
12	S	1/3					
31	S	S	1/3	1/3			
42	s	S	1/3				
36	s	S	1/3				

При распространении камня от 1/3 до 2/3 полное исчезновение последнего фиксируется на 20-й день чистки. К 60-й чистке (30-й день эксперимента) зафиксировано практически полное растворение камней на всех поверхностях зубов, кроме 42 и 32, где камень до испытаний покрывал всю клиническую коронку, распространяясь ниже эмалево-цементного соединения.

Таблица 2

**Показатели растворимости зубного камня при чистке зубов новой зубной пастой**

Формула зуба	До чистки	В процессе чистки			
		5-й день	10-й день	20-й день	30-й день
11	1	0	0	0	0
17	1	1	1	0	0
24	2	1	0	0	0
23	1	0	0	0	0
32	3	2	1	1	0
41	3	3	2	2	1
12	1	1	0	0	0
31	3	2	2	1	1
42	3	2	2	2	1
36	2	1	1	0	1

Основываясь на данных проведенного исследования, можно сделать следующий вывод: новая зубная паста действительно обладает камнерастворяющим и налётингибирующим действием.

**ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ  
В ПРОИЗВОДСТВО СУБСТАНЦИИ ПРЕПАРАТА КЕПАНАТ  
НА ГУП «ОПЫТНЫЙ ЗАВОД АН РБ»**

*А.М. Назаров, О.Н. Логинов, Т.А. Калистратова, М.В. Базунова*

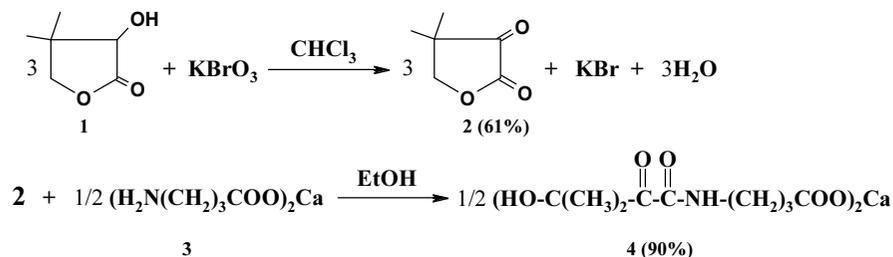
*ГУП «Опытный завод АН РБ», Г.Уфа, e-mail: dtk1@yandex.ru*

Кепанат – кальциевая соль N-(гидрокси-3,3-диметил-2-оксо-1-бутирил)-γ-аминомасляной кислоты (**4**) – является новым седативным ноотропным препаратом, который, согласно проведённым доклиническим испытаниям, имеет более высокую ноотропную активность и меньшую

токсичность, чем наиболее близкий ему по химической структуре и фармакологическим свойствам препарат (гопантенат кальция) пантогам [1].

Поэтому представляло интерес изучить возможность внедрить в производство кепанат, имеющий рынок сбыта и не требующий кардинального изменения существующей на заводе технологической линии.

В лабораторных условиях проведена отработка методики синтеза кепаната (**4**) и изучение возможности наложения этого процесса на технологическую линию кальция гопантекната. Синтез кепаната заключается в окислительном дегидрировании D,L-пантолактона (**1**) броматом калия и последующей конденсации образующегося кетопантолактона (**2**) с кальциевой солью  $\gamma$ -аминоасляной кислоты (**3**):



Установлено, что замена на стадии конденсации токсичного растворителя метанола на этанол практически не влияет на выход целевого продукта и на условия его кристаллизации.

Структура соединения **4** доказана спектральными методами.

Преимущества производства нового препарата кепанат:

- имеет более низкую по сравнению с гопантенатом кальция себестоимость;
- в качестве исходного сырья используется производимая на заводе  $\gamma$ -аминоасляная кислота;
- другой компонент сырья – D,L-пантолактон, а не дорогой и дефицитный D-пантолактон, использовавшийся в производстве гопантената кальция.

Но имеются и недостатки, например, необходимость как можно более полного улавливания выделяющегося на стадии окислительного дегидрирования брома.

### Литература

1. Патент РФ № 20455150 от 30 июня 1993 г.

## ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЭКСТРАКТАХ ДИКОРАСТУЩЕГО СЫРЬЯ

*Л.Г. Колзунова, М.А. Карпенко, Е.В. Макарова*

*Институт химии ДВО РАН, г. Владивосток, e-mail: kolzunova@ich.dvo.ru*

Измерение электродных потенциалов имеет важное значение при изучении различных процессов, нестабильных во времени и протекающих через стадии окисления либо восстановления компонентов раствора. Такие исследования необходимы для выяснения устойчивости пищевых и молочных продуктов, лекарственных препаратов, биологически активных и других веществ, поскольку величина  $E_{\text{Red/Ox}}$  — это показатель активности биохимических процессов. Динамика изменения  $E_{\text{Red/Ox}}$  во времени и сравнение этих величин для различных пищевых или лекарственных препаратов позволяет установить оптимальные режимы технологии изготовления и хранения продуктов, перспективных для использования в народном хозяйстве.

Объектами исследования служили водные экстракты лекарственных растений, произрастающих в Приморском крае: шиповник (Ш), леспедеца (Л), бархат амурский (БА), солодка (СЛ), смородина (СМ) либо сиропы морских растений (ламинария), обладающих биологической активностью. Первые измерения  $E_{\text{Red/Ox}}$  проводили в свежеприготовленных растворах при температуре 22–24 °С. Затем показания снимали в динамике по 4 измерения в сутки.

Установлено, что наиболее устойчивыми являются экстракты БА и Ш. Так редокс потенциал экстракта БА в течение трех суток практически не меняется (250–230 мВ), что указывает на отсутствие окислительно-восстановительных превращений. Визуально и органолептически процессы брожения также не фиксируются.

Динамика изменения  $E_{\text{Red/Ox}}$  потенциала экстракта Ш была исследована более подробно. Экстракт визуально оставался стабильным в течение четырех суток. Устойчивость раствора подтверждается неизменностью его окислительно-восстановительного потенциала, который составляет 145–149 мВ. После этого наблюдается начальное брожение раствора, и на поверхности появляются сгустки. В течение последующих четырех суток брожение усиливается.

Экстракты Л, СМ, СЛ и смеси трав проявили низкую устойчивость в выбранных условиях эксперимента. Окислительно-восстановительные потенциалы Л и смеси трав в первые сутки практически не меняются, а затем резко уменьшаются. Соответственно, леспедеца: 250 мВ (1 сутки) — —470 мВ (2 суток) — —480 мВ (3 суток); смесь трав: 250 мВ (1 сутки) —

–430 мВ (2 суток) – –516 мВ (3 суток). В растворах появляется плесень, и наблюдаются признаки брожения. Изменение  $E_{\text{Red/Ox}}$  экстракта СМ сначала протекает более плавно: от 180 до 99 мВ (1-е сутки). На вторые сутки происходит резкий спад до –470 мВ. Такой переход соответствует начальным стадиям плесневения и брожения. На третьи сутки потенциал практически не меняется (–480 мВ).

Самая низкая устойчивость характерна для экстрактов СЛ. Уже к концу первых суток  $E_{\text{Red/Ox}}$  снижается от 225 до –500 мВ и затем практически не меняется. Раствор вспенивается, приобретает прокисший запах, на дно выпадает обильный осадок.

Высокую динамическую устойчивость проявляют сиропы. Так сироп ламинарии сохраняет стабильное значение окислительно-восстановительного потенциала 240–245 мВ в течение 10 суток. Визуально внешнее состояние и запах сиропов не меняются. Признаков брожения и плесневения не наблюдается.

Опираясь на полученные результаты, можно сделать вывод о том, что контроль величины  $E_{\text{Red/Ox}}$  экстрактов лекарственных препаратов на основе растительного сырья позволяет четко фиксировать начало процессов разложения биологически активных веществ и подбирать оптимальные условия их изготовления и хранения.

## **ПОЛУЧЕНИЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНОТЕРПЕНОИДОВ ИЗ СКИПИДАРА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ**

*А.Б. Радбиль<sup>1,2</sup>, Б.А. Радбиль<sup>1</sup>, Ю.А. Шканова<sup>1</sup>, Б.А. Золин<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> ООО «Научно-внедренческая фирма Лесма», г. Н. Новгород,  
e-mail: radlesma@sandy.ru;*

*<sup>2</sup> ОАО «Лесосибирский КЭЗ», г. Лесосибирск, Красноярский край*

Монотерпеновые углеводороды (МТУВ) общей формулы  $C_{10}H_{16}$ , входящие в состав скипидара, продуцируемого отечественными хвойными деревьями семейства Pinaceae, являются уникальным возобновляемым сырьем для синтеза разнообразных ценных продуктов, в том числе биологически и физиологически активных, которые могут применяться в самых различных областях промышленности и народного хозяйства. Для медицины значительный интерес представляют кислородсодержащие произ-

водные МТУВ: спирты, кетоны, простые и сложные эфиры. Некоторые из них, такие как терпингидрат (кристаллогидрат пара-ментандиола – 1,8) и камфара (1,7,7-триметилбицикло 1,2,2-гептанон-2), хорошо известны и давно применяются для производства лекарственных препаратов различного назначения. Терпингидрат используется в медицинской практике как отхаркивающее средство при хроническом бронхите. Камфара является одним из основных представителей аналептических средств. Ее применяют для комплексной терапии острой и хронической сердечной недостаточности, при коллапсе, угнетении дыхания и др.

Следует отметить, что из-за экономических трудностей, связанных с переходом к рыночной экономике, с 1993 г. в Российской Федерации был полностью прекращен выпуск терпингидрата и камфары, и до сих пор отечественная фармацевтическая промышленность вынуждена восполнять значительную потребность в этих продуктах из-за рубежа. Возобновление же производства терпингидрата и камфары до настоящего времени сдерживалось, главным образом, отсутствием экономически обоснованных технологий их получения, отвечающих современным техническим и экологическим требованиям, хотя для реализации этого имеются все необходимые предпосылки: надежная сырьевая база и свободные производственные площади и мощности лесохимических заводов.

Нами в рамках концепции по глубокой переработке скипидара проведена обширная научно-исследовательская работа по получению различных кислородсодержащих производных МТУВ, прежде всего,  $\alpha$ -пинена, камфена и дипентена.

В результате проведенных исследований по гидратации  $\alpha$ -пинена разработан новый способ получения терпингидрата, отвечающего требованиям Государственной Фармакопеи РФ, и безотходная экологически чистая технология его производства, которая апробирована в промышленных условиях ОАО «Лесосибирский КЭЗ».

Предложены также новые способы получения камфары из скипидара. Один из них представляет собой усовершенствованный классический изомеризационный способ синтеза камфары, в котором две промежуточные стадии – этерификация камфена с получением сложных эфиров и омыление эфиров до борнеолов заменены одной – прямой кислотно-каталитической гидратацией камфена в изоборнеол. Другой способ получения камфары включает следующие стадии: каталитическая изомеризация  $\alpha$ -пинена в камфен, алкоксилирование камфена низшими спиртами с получением простых алкилизоборниловых эфиров и специфическое их окисление в камфару. В результате реализации предложенных способов получения камфары возможно создание ресурсосберегающей технологии ее получения, отвечающей современным экологичес-

ким требованиям и обеспечивающей выпуск целевого продукта требуемого качества по конкурентноспособным по сравнению с импортными аналогами ценам.

Следует отметить, что простые (и сложные) алкилизоборниловые эфиры могут иметь и самостоятельное значение для использования в медицине. В частности, некоторые сложные изоборниловые эфиры обладают выраженной анти-ВИЧ-активностью, а также активностью в отношении вирусов гриппа А, В, С и клещевого энцефалита.

## **КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛИ – НОВАЯ МАЗЕВАЯ ОСНОВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ**

*Т.Г. Хонина<sup>1</sup>, Л.П. Ларионов<sup>2</sup>, Т.Д. Мирсаев<sup>2</sup>, Т.Г. Бояковская<sup>2</sup>,  
А.Л. Суворов<sup>1</sup>, О.Н. Чупахин<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Институт органического синтеза УрО РАН,*

*<sup>2</sup> Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург,  
e-mail: khonina@ ios.uran.ru*

В Институте органического синтеза Уральского отделения РАН разработан способ получения глицератов кремния, обладающих транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и кремнийорганических глицерогидрогелей на их основе состава:  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$ , где  $3 \leq x \leq 10$ ,  $20 \leq y \leq 40$ . Глицераты кремния получают из тетраэтоксисилана  $\text{Si}(\text{OEt})_4$  в избытке глицерина в присутствии катализатора, тетрабутоксититана, с отгонкой образующегося этилового спирта. В водных растворах сильных электролитов ( $\text{HCl}$ ,  $\text{KF}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ) при температуре происходит застудневание (гелеобразование) образующихся систем.

Кремнийорганические глицерогидрогели представляют интерес для внедрения в медицинскую и лечебно-косметическую практику как новая биологически активная мазевая основа. Они обладают комплексом положительных свойств, присущих различным мазевым основам, используемым в настоящее время в мировой медицинской и лечебно-косметической практике: нетоксичностью, экономичностью и простотой получения, соответствующим товарным видом, устойчивостью при хранении (не требуют консервантов), структурной совместимостью с липидной составля-

ющей клеточных мембран, способностью предохранять ткани от высыхания и отека, повышать их оксигенацию.

В то же время наличие эссенциального микроэлемента кремния оказывает активное стимулирующее влияние на все виды тканей: кожные, эпителиальные, костные, соединительные, способствуя в первую очередь протекающим в них пролиферативно-репаративным процессам. Высокая транскутанная активность глицератов кремния и глицерогидрогелей на их основе по отношению к различным лекарственным и биологически активным добавкам приводит к увеличению эффективности действия фармацевтических композиций на их основе и снижению в них дозы активных добавок. Кроме того, высокая пенетрирующая способность атома кремния оказывает дополнительное положительное воздействие, позволяя регулировать кремниевый обмен в организме, восполняя в случае недостатка его содержание.

Наиболее перспективными областями применения кремнийорганических глицерогидрогелей являются: стоматология, дерматология, гинекология, проктология, ревматология, ожоговая хирургия и другие области медицины. Особый интерес представляют кремнийорганические глицерогидрогели для внедрения в косметологию в качестве носителя необходимых физиологически активных веществ или основы для формирования различных кремов, активно влияющих на ткани организма.

Ряд композиций на основе кремнийорганической мазевой основы прошли предварительную клиническую апробацию и показали высокую эффективность при лечении больных с различными патологическими процессами, особенно при лечении различных заболеваний кожи и слизистой оболочки.

На основе кремнийорганического глицерогидрогеля разработано средство для фиксации зубных съемных протезов. Наряду с высокими адгезионными характеристиками средство способствует нормализации микрофлоры полости рта, улучшает смачиваемость, трофику слизистой оболочки, стимулирует кровоснабжение. По результатам клинического апробирования по качеству фиксации разработанное средство не уступает лучшим импортным и отечественным образцам, превосходит их по уникальности состава, простоте изготовления, ценовым характеристикам. Средство рекомендовано к использованию в практике ортопедической стоматологии.

## К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ ОБРАЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГЛИЦЕРАТОВ КРЕМНИЯ И ТИТАНА

*Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, К.В. Евдокимова, С.М. Сорокина*

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

Кремнийорганические глицерогидрогели (КГГ-гели) состава  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y \text{H}_2\text{O}$ , где  $3 \leq x \leq 10$ ,  $20 \leq y \leq 40$  – новая медицинская и лечебно-косметическая мазевая основа с комплексом положительных свойств, обладающих, в том числе, транскутанной проводимостью медикаментозных средств. КГГ-гели получают из глицерилсиликатов (глицератов кремния) при нагревании в водных растворах сильных электролитов (0,1–0,6%), например,  $\text{HCl}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KF}$ ,  $\text{CaCl}_2$  [1].

Известны также гелевые формы глицеросольватов титана состава  $\text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 10 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 40 \text{H}_2\text{O}$  (Тизоль) [2] и  $20 \text{Ti}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 160 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 940 \text{H}_2\text{O} \cdot 9 \text{HCl}$  (Эфтидерм) [3], используемые в качестве транскутаных проводников медикаментозных добавок в различных фармацевтических композициях. Эти вещества получают при нагревании соответствующих глицерилтитанатов (глицератов титана), но только в солянокислой среде и в узком интервале значений рН.

Известно, что получение гелей представляет собой отнюдь не простую задачу, т.к. этот процесс зависит от температуры, рН водных растворов, присутствия электролитов и других факторов. При этом механизм их образования может быть различным: фазовые превращения, изменение сольватации в системе, различные химические превращения (например, полимеризационного или поликонденсационного типов), другие процессы. Структура образующихся гелей, безусловно, сложна и не рассматривается ни в одном из указанных выше патентов.

С целью исследования механизма образования глицерогидрогелей на основе глицератов кремния и титана нами изучено влияние природы и концентрации различных гелеобразующих добавок на процесс образования гидрогелей в различных температурных условиях. О влиянии рассматриваемых добавок судили по времени потери текучести в системе.

Показано, что в отличие от титансодержащих гелей, КГГ-гели образуются и просто в воде (в отсутствие добавок). Температура ускоряет процесс гелеобразования как КГГ-гелей во всех случаях, так и титанорганических – при использования солянокислых растворов. При этом оптимальной температурой гелеобразования является 75–80 °С.

Установлено также, что процесс образования рассматриваемых гелей является необратимым, а образующиеся гели не плавятся до температуры разложения.

В случае КГГ-гелей процесс гелеобразования ускоряют сильные электролиты: минеральные кислоты, основания, соли; при этом наиболее активными являются гидролизуемые соли. Так, при использовании  $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$  и  $\text{NH}_4\text{F}$  гелеобразование активно протекает даже при комнатной температуре. Слабые электролиты малоактивны.

Действие нейтральных солей-электролитов при образовании КГГ-гелей коррелирует с их коагулирующим влиянием на гидрозоли, основными факторами которого являются влияние на гидратацию в системе и изменение  $\zeta$ -потенциала поверхности раздела фаз.

Приведенный ниже ряд активности солей в основном соответствует известному из коллоидной и неорганической химии лиотропному ряду Гофмейстера, крайними членами которого являются анионы  $\text{SO}_4^{2-}$  и  $\text{SCN}^-$ :



Катионы рассматриваемых солей практически не влияют на процесс гелеобразования.

На образование титанорганических глицерогидрогелей соли-электролиты не оказывают влияния.

В сильноокислых средах ( $\text{pH} < 1$ ) титансодержащие гели, в отличие от КГГ-гелей, не образуются. Рассмотрены возможные химические превращения глицератов кремния и титана под действием кислот и оснований, приводящие к получению водорастворимых продуктов: в случае глицератов титана в сильноокислых ( $\text{pH} < 1$ ) и в сильнощелочных ( $\text{pH} > 12$ ) средах, а в случае глицератов кремния – только в сильнощелочных средах ( $\text{pH} > 14$ ).

Химизм образования кремнийорганических глицератов в избытке глицерина включает катализируемую органическими соединениями титана реакцию алкоголиза тетраэтоксисилана с выделением теоретического количества спирта и образованием смеси тетракис- (в основном), трис- и бисглицератов кремния, а также возможные процессы их поликонденсации, диспропорционирования, перегруппировок, приводящие к еще более сложной смеси, в том числе, включая олигомерные и разветвленные структуры. При взаимодействии образующейся смеси глицератов кремния с водными растворами возможен ускоряемый различными добавками частичный гидролиз связей Si-O-C с образованием связей Si-O-H и Si-O-Si, приводящий, в конечном счете, к формированию дисперсной фазы.

Факт ускорения процесса силанольной конденсации нейтральными солями с образованием Si-O-Si группировки в литературе известен: его связывают с образованием каталитических переходных комплексов с гидратированными катионами и анионами соли.

Образующиеся частицы дисперсной фазы соединяются между собой в рыхлую пространственную сетку, которая содержит в своих ячейках дисперсионную среду (воду и глицерин), а также низкомолекулярные глицераты кремния, которые, как мы полагаем, и обеспечивают транскутанную активность геля. При этом образующаяся система теряет текучесть и не сохраняет остаточную деформацию, то есть приобретает характерные признаки геля. Стабилизации образующегося геля способствует также комплексообразование по связям Si-O-C Si-O-Si и C-O-H, H-O-H с образованием сольватоккомплексов.

В случае образования титанорганических глицерогидрогелей, процесс гидролиза глицератов титана существенно затруднен из-за большей склонности атома титана по сравнению с кремнием к хелатообразованию. Как мы полагаем, глицераты титана, в отличие от глицератов кремния, с трудом подвергаются частичному гидролизу с образованием связей Ti-O-H и последующей конденсации. В результате этого происходит образование гораздо более редкой, по сравнению с КГГ-гелем, пространственной сетки, содержащей группировки Ti-O-Ti. Система лишается текучести, но в большинстве случаев имеет мазеподобную консистенцию, сохраняющую остаточную деформацию. В этом случае в стабилизации образующейся дисперсной системы существенную роль оказывает комплексообразование по связям Ti-O-C, Ti-O-Ti и C-O-H, H-O-H – также с образованием сольватоккомплексов.

Подтверждением предлагаемой схемы образования рассматриваемых гидрогелей служат данные дифференциально-термического анализа. Наблюдается существенное различие в термостойкости КГГ-геля и механической смеси глицератов кремния с водным раствором, используемым для получения геля. В случае титанорганического глицерогидрогеля и его механической смеси разница в термостойкости очень незначительна, что соответствует большему вкладу межмолекулярных взаимодействий в процесс образования глицерогидрогеля.

Образование дисперсной фазы по поликонденсационному механизму также подтверждают данные других методов физического и физико-химического анализа: элементный анализ, ИК-спектроскопия, рефрактометрия, дифференциально-сканирующая калориметрия, рентгенофазовый анализ.

Следует также отметить, что КГГ-гели не образуются, если глицераты кремния для их получения синтезируются из диорганилдиалкоксисиланов.

### Литература

1. Заявка РФ № 2003124688, МПК С 07 F 7/18, 2005.
2. Пат. РФ № 1838318, МПК С 07 F 7/28, 1990.
3. Пат. РФ № 2042683, МПК С 07 F 7/28, 1993.

## **РАЗДЕЛ 2**

### **МЕТОДЫ СТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

#### **ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЯМР $^1\text{H}$ , $^{31}\text{P}$ , $^{13}\text{C}$ ПРИ СИНТЕЗЕ И ИССЛЕДОВАНИИ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ – ДОНОРОВ ОКСИДА АЗОТА**

*Г.В. Лагодзинская, Л.Б. Романова, Г.В. Орешко, Л.Т. Еременко*

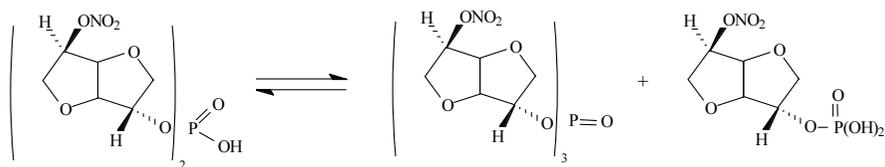
*Институт проблем химической физики РАН,  
г. Черноголовка, Московская область, E-mail: lbr@icp.ac.ru*

Работы последнего десятилетия свидетельствуют о важной роли оксида азота в различных биологических процессах [1]. Наиболее распространенными в медицине донорами оксида азота (NO) являются нитраты спиртов, которые используются как антиангинальные сердечно-сосудистые средства. Нами исследованы пути синтеза и особенности химических превращений ряда гетерофункциональных нитратов (доноров NO) на основе фосфорной и кубанкарбоновых кислот.

Присутствие в молекуле разных функциональных групп, ценное с точки зрения биологической активности, затрудняет процессы синтеза и сложным образом влияет на химическую стабильность. В этих условиях незаменим ЯМР, позволяющий как устанавливать строение индивидуальных соединений, так и работать с реакционными смесями [2,3]. Их качественный и количественный анализ, обнаружение промежуточных и побочных продуктов способствовали оптимизации процессов синтеза, внесли существенный вклад в понимание механизмов гидролиза и термичес-

кой стабильности ряда ключевых соединений. Наиболее плодотворным этот подход оказался для «гибридных» нитратов с фосфорильной группой и нитратов с кубановым фрагментом.

При фосфорилировании известного кардиологического средства изосорбид-5-мононитрата в результате детального изучения спектров ЯМР реакционных продуктов на разных этапах синтеза и хранения обнаружены процессы диспропорционирования. С помощью ЯМР-контроля разработаны условия синтеза, исключающие диспропорционирование в одних случаях, либо использующие его для синтеза новых соединений в других, например:

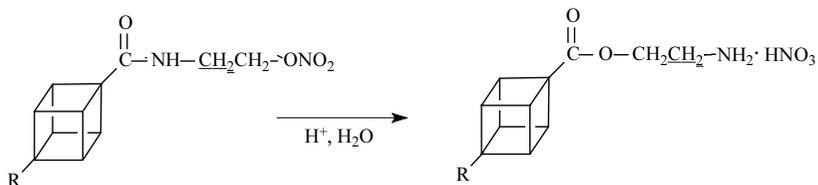


Информация о молекулярной структуре продуктов диспропорционирования содержится в удобном виде в спектрах ЯМР на ядрах  $^{31}\text{P}$ : в зависимости от числа  $n$  изосорбид-5-мононитратных заместителей наблюдаются уширенные дублет, триплет и квартет соответственно для  $n=1, 2$  и  $3$ . Такая форма обусловлена преимущественным спин-спиновым взаимодействием ядра фосфора с ближайшим протоном заместителя, уширение вызвано меньшими по величине константами взаимодействия с остальными протонами. Для полной расшифровки и определения параметров протонных и фосфорных спектров этих многоспиновых систем использована их компьютерная симуляция.

В связи с обнаружением кардиологической активности ряда производных кубана, содержащих амидную и нитратную группы [4], представляет интерес изучение их физико-химических свойств, в первую очередь таких, как строение и стабильность при хранении. Это поможет оптимизировать поиск наиболее эффективных соединений этого класса.

Из анализа полученных в настоящей работе  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-данных и проведенного компьютерного моделирования молекул следует, что все изученные соединения имеют трансрасположение заместителей относительно частично двойной амидной связи. Барьер перехода составляет около 20 кКал/моль. Судя по значениям КССВ, относительно С—С связи этильного фрагмента имеет место смесь конформеров с преобладанием трансрасположения объемистых заместителей.

Методами спектроскопии ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  обнаружено, что при хранении ряда нитроксиэтиламидных производных кубанкарбоновых кислот под действием влаги воздуха происходит перегруппировка:



R=Br, C(O)NHCH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>

Превращение амидов в соли аминов проявляется в спектрах ЯМР очень наглядным образом: 1) появлением уширенного синглета в области 8 мд от NH<sub>3</sub><sup>+</sup>; 2) убыванием по интенсивности сигналов амидных протонов и протонов CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub> группы; 3) обменным уширением, а при введении следов кислоты для замедления протонного обмена – изменением мультиплетности сигнала от соседней с азотом группы: кватер 1:3:3:1 C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> заметно отличается от секстета NH<sub>3</sub><sup>+</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

Интересна зависимость скорости обнаруженного превращения от строения: замещение атомов водорода в соседней с амидным N группе CH<sub>2</sub> на C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> или две CH<sub>3</sub> слабо влияет на стабильность замещенных производных по сравнению с незамещенными аналогами.

Отметим также, что это превращение характерно только для нитроксиэтильных производных. Для соединений с нитроксипропильным фрагментом такая перегруппировка не наблюдается. Это свидетельствует о стереоселективности обнаруженного превращения.

### Литература

1. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 8. 1268.
2. Еременко Л.Т., Орешко Г.В., Лагодзинская Г.В., Александров Г.Г., Еременко И.Л. // Изв. АН. Сер. хим. (в печати).
3. Шастин А.В., Еременко Л.Т., Лагодзинская Г.В., Романова Л.Б., Стреленко Ю.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. №1. 256.
4. Еременко Л.Т., Романова Л.Б., Иванова М.Е., Нестеренко Д.А., Малыгина В.С., Еремеев А.Б., Лагодзинская Г.В., Лодыгина В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. №6. 1169.

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ (проект № 1550-01).

## МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛИКОЗИДОВ *ALOE VERA*

*Д.Р. Шарфутдинова, В.Э. Семенов\*, Ю.Я. Ефремов*

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,  
г. Казань, e-mail: sve@iopc.kcn.ru*

Алоэ является одним из наиболее широко используемых в медицине и косметологии растений. Наряду с использованием его в практической медицине, это растение широко применяется в домашней медицине как ранозаживляющее, стимулирующее средство. В последнее время много внимания было уделено применению алоэ в качестве антиоксиданта в косметических препаратах. Несмотря на огромное количество публикаций о составе различных сортов алоэ, изучение его не прекращается и постоянно в его составе находят неизвестные соединения. Однако во всех работах выделяются и изучаются отдельные соединения, тогда как интересным представляется изучение общего состава растения без применения специальных методов экстракции. Такое изучение возможно при сочетании различных методов масс-спектрометрии, таких как масс-спектрометрия электронного удара (ЭУ), химической ионизации (ХИ) и масс-спектрометрии лазерной десорбции с матрицы (MALDI-TOF). Подобное сочетание позволяет изучить молекулы различной летучести и различных масс. Легколетучая и среднелетучая части соединений изучались методами ЭУ, ХИ, труднолетучие соединения изучали методом MALDI-TOF.

Методом ЭУ идентифицированы составы молекулярных и осколочных пиков, относящихся к сахарам ( $m/z$  126, 144, 162), углеводам ( $m/z$  492, 320) и др. При повышении температуры и исчезновении легколетучих соединений, увеличивается интенсивность пиков ионов  $m/z$  248, 256, 270, 280, 286, относящихся к агликоновой части гликозидов, содержащихся в алоэ. Определен элементный состав агликонов по точному значению масс ионов  $MH^+$ .

Методом MALDI-TOF идентифицированы гликозиды алоэ. Изучена возможность экстракции их различными растворителями. Показано, что наряду с гликозидами методом MALDI-TOF идентифицируются хлорофиллы, содержащиеся в растении. Установлено, что как и в большинстве сортов, в исследуемом образце основным является гликозид Aloin. Обнаружены также гликозиды массы 432, 442, 448, 542.

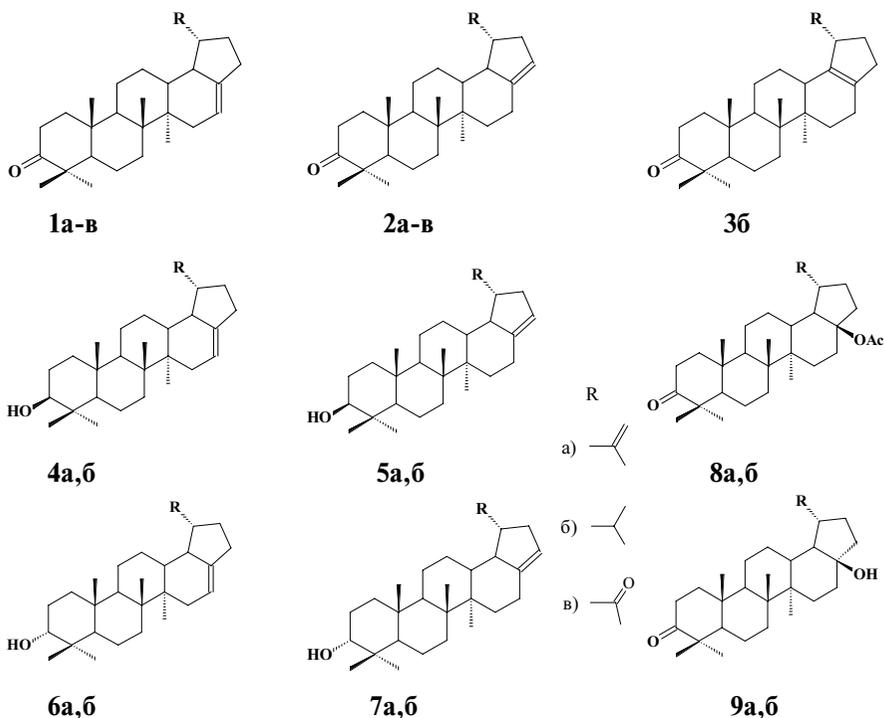
В докладе приведен подробный материал об идентификации каждого компонента. Отмечены соединения, которые ранее не удавалось идентифицировать обычными способами, однако они были идентифицированы при прямом анализе сока методом MALDI-TOF.

## СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР $^1\text{H}$ И $^{13}\text{C}$ 28-НОР-ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ЛУПАНОВОГО РЯДА

*О.В. Шитикова, Н.Г. Комиссарова, Н.Г. Беленкова, Л.В. Спирихин, М.С. Юнусов*

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

Тритерпеноиды лупанового ряда являются природными веществами, обладающими широким спектром биологической активности. Синтетические модификации с целью получения новых соединений этого ряда делают актуальной проблему структурных исследований. Спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  высокого разрешения занимает достойное место среди применяемых для этого методов. Нами получены спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , двумерные спектры HNCOSY, CHCORR и проведено полное отнесение сигналов к углеродным и водородным атомам девятнадцати 28-нор-производных лупанового ряда **1-9** - продуктов окислительного декарбоксилирования бетулоновой, дигидробетулоновой и 3,20-диоксо-30-норлупан-28-овой кислот под действием  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  и их последующих модификаций [1].



Показано, что в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **1, 4, 6** наблюдаются более слабопольные сдвиги сигналов атомов С-13 ( $\Delta\delta = 7.0$  м.д.), С-18 ( $\Delta\delta = 3.7$  м.д.), С-21 ( $\Delta\delta = 8.1$  м.д.) по сравнению с сигналами аналогичных атомов в  $\Delta^{17(21)}$ -изомерах **2, 5, 7**. Для ацетатов **8а,б** и соответствующих гидроксипроизводных **9а,б** подтверждена  $\beta$ -конфигурация заместителя при атоме С-17.

Сигналы атомов, близких к центру трансформации молекулы (С-17), отнесены на основании учета аддитивности вкладов функциональных групп в величину их химических сдвигов. Получена хорошая сходимость результатов отнесения. Наблюдается совпадение величины химических сдвигов сигналов ( $\Delta\delta < 0.2$  м.д.) в одинаковых фрагментах молекул. Для соответствующих атомов, находящихся в различном окружении, установлены закономерности изменения величины химических сдвигов в зависимости от степени гибридизации и природы соседних атомов и групп.

### Литература

1. *Беленкова Н.Г., Комиссарова Н.Г., Шитикова О.В., Юнусов М.С.* // Мат-лы II Всеросс. конф. «Химия и технология растительных веществ». Казань, 2002. С. 40

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ НШ-139.2003.3 и Государственного контракта № 36.

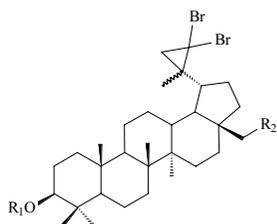
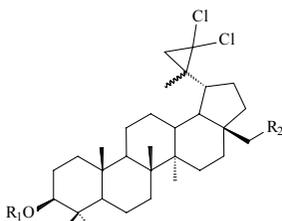
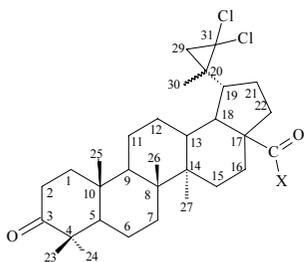
## СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР $^1\text{H}$ И $^{13}\text{C}$ ГЕМ-ДИГАЛОГЕНОЦИКЛОПРОПАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛУПАНОВОГО И ОЛЕАНАНОВОГО РЯДОВ

*О.В. Шитикова, Н.Г. Комиссарова, Н.Г. Беленкова,  
Л.В. Спирихин, М.С. Юнусов*

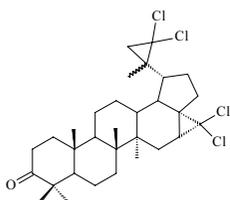
*Институт органической химии УНЦ РАН, г.Уфа, e-mail: spectr@anrb.ru*

Методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  с применением двумерных методик изучены структуры тритерпеноидов лупанового и олеананового рядов, содержащие один или два гем-дигалогеноциклопропановых фрагмента, полученные взаимодействием неопределенных тритерпеноидов с дихлоркарбеном, генерируемым из  $\text{CHCl}_3$  по методу Макоши [1]. Проведено полное отнесение сигналов в спектрах к углеродным и водородным атомам. Сигнал гем-дигалогензамещенного углерода в зависимости от ме-

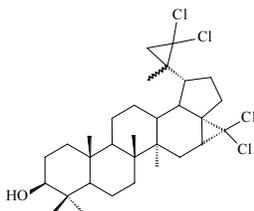
ста локализации в молекуле наблюдается в области 67–73 м.д. для *гем*-дихлор- или 59 м.д. для *гем*-дибромпроизводных.



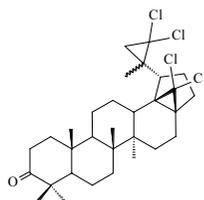
- 1: X=OH      4: X=OCH<sub>3</sub>      7: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OH      9: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OC(O)H      11: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OH  
 2: X=OCHCl<sub>2</sub>      5: X=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>      8: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Cl      10a,6: R<sub>1</sub>=Ac, R<sub>2</sub>=OAc      12: R<sub>1</sub>=Ac, R<sub>2</sub>=OAc  
 3: X=Cl



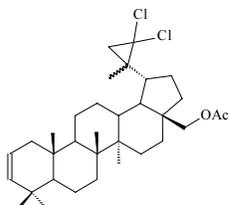
13



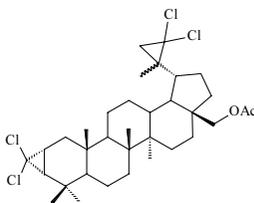
14



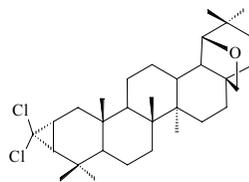
15



16



17



18

Спектральными данными подтверждено, что присоединение :CCl<sub>2</sub> к Δ<sup>20,29</sup>-связи протекает с высокой стереоселективностью (содержание основного изомера в соединениях **1-12** составляет более 95%). Спектральные характеристики минорного изомера **10b** получены из спектров смеси с **10a** в соотношении 1:1. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сильнополюсный сдвиг сигналов атомов, образующих цикл E, диастереомера **10b** по сравнению с аналогичными сигналами для **10a** свидетельствует о стерических затруднениях в молекуле. В соединениях **13** и **14** с α-конфигурацией D-конденсированного *гем*-дихлорциклопропанового фрагмента атомы C-15, C-17, C-19, C-22 резонируют в более сильном поле (Δδ 2-6 м.д.), чем в соединениях

**1-12** с  $\beta$ -конфигурацией заместителя при C-17. А-конденсированный *гем*-дихлорциклопропановый цикл в соединениях **17** и **18** ориентирован вдоль плоскости молекулы и также имеет  $\alpha$ -конфигурацию, т.к. наличие диаксиальной КССВ  $J_{\text{ax},2} = 11.0$  Гц доказывает  $\beta$ -конфигурацию атома Н-2 (*цис*-по отношению к аксиальному  $25\beta\text{-CH}_3$  в природных лупановых тритерпеноидах).

### Литература

1. Комиссарова Н.Г., Беленкова Н.Г., Шитикова О.В., Спирихин Л.В., Юнусов М.С. // ЖОрХ. 2004. Вып. 40, № 10. С. 1511–1516.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ НШ–139.2003 и Государственного контракта № 36.

## СТРУКТУРА ПРОДУКТОВ ТРАНСФОРМАЦИЙ ЛИКОКТОНИНА ПО ДАННЫМ СПЕКТРОВ ЯМР $^1\text{H}$ И $^{13}\text{C}$ , 1M И 2M ЭКСПЕРИМЕНТОВ

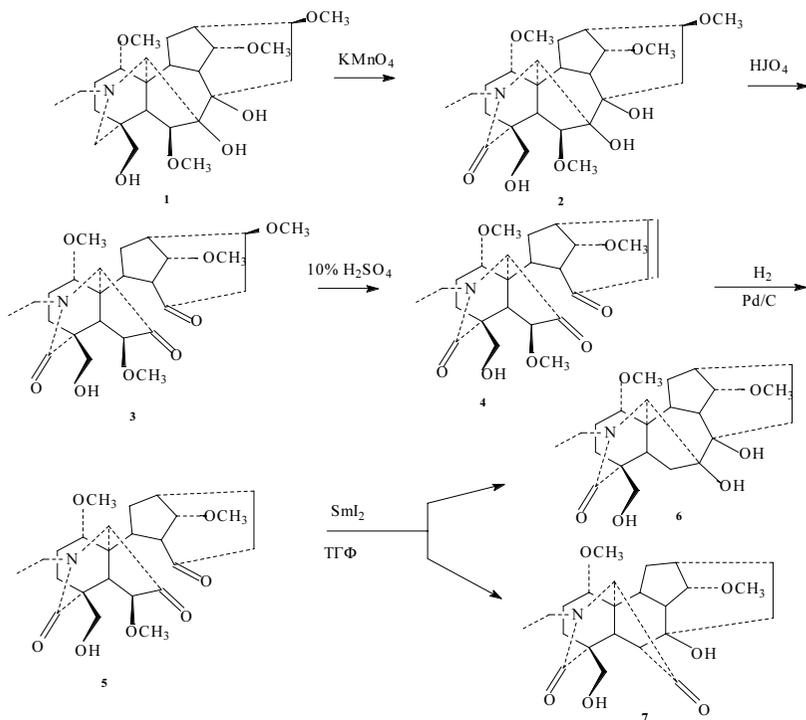
*Л.В. Спирихин, Э.Д. Хайритдинова, Э.У. Галлямова,  
Е.М. Цырлина, И.П. Байкова, М.С. Юнусов*

*Институт органической химии УНЦ РАН e-mail: spectr@anrb.ru*

С целью подтверждения структуры нами ранее выделенного из корней *Delpfinium cuneatum* дитерпенового алкалоида 16-деметоксиликоктонина проведены известные химические превращения молекулы ликоктонина. Окисление  $\text{KMnO}_4$  ликоктонина (**1**) привело к 19-оксопроизводному **2**, расщепление которого  $\text{HIO}_4$  дает секопродукт **3**, деметоксилирование которого до  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона **4** с последующим восстановлением водородом в присутствии Pd/C привело к **5**. Восстановительное сочетание кетогрупп 16-деметокси-19-оксесеколикоктонина **5** привело к образованию  $\text{C}_7\text{-C}_8$  связи и получению двух продуктов: 6,16-ди(деметокси)-19-оксоликоктонину **6** и продукту внутримолекулярной альдольной конденсации деметокси производного **7**.

С помощью двумерной спектроскопии ЯМР  $\text{CHCORR}$  установлены химические сдвиги углеродных атомов и принадлежащих им протонов, а  $\text{NHCOsY}$  подтверждено взаимодействие между всеми протонами в соединениях. Структура 19-оксопроизводного **7** установлена методом PCA, поскольку имеющиеся спектральные данные (в том числе и спектр COLOC

(long range getero) не давали однозначного ответа о положении второй СО-группы.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ  
 НШ–139.2003.3 и гранта РФФИ № 05-03-08153-офи-а.

## РАЗДЕЛ 3

### СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

#### ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫЕ 5-ГИДРОКСИ- И 5,8-ДИГИДРОКСИ-1,4-НАФТОХИНОНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ $\alpha$ -D-ГАЛАКТОЗИДАЗЫ ИЗ МОРСКОЙ БАКТЕРИИ *PSEUDOALTEROMONAS SP*

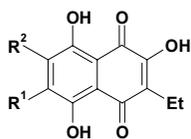
*И.Ю. Бакунина, А.А. Адаменко, О.П. Шестак, А.Я. Якубовская, Н.Д. Похило, Е.А. Кольцова, Т.Н. Звягинцева, В.Л. Новиков, В.Ф. Ануфриев*

*Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН  
г. Владивосток, e-mail: shestak@piboc.dvo.ru*

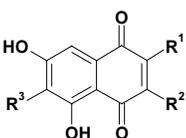
Среди замещенных 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (юглона) и 5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинона (нафтазарина) есть немало соединений с высокой антиоксидантной, антирадикальной, антимикробной, противоопухолевой и другими видами активности [1], в том числе сильные ингибиторы таких ферментов, как катехин-*O*-метилтрансфераза [2], допамин- $\beta$ -гидроксилаза [2], топоизомераза I [3], глутатионредуктаза [4], тиоредоксинредуктаза [4] и теломераза [5]. Особенно широкий спектр активности демонстрируют такие соединения, как сам юглон, 2-метилюглон (плюмбагин), нафтазарин, 2-(1'-гидрокси-4'-метилпент-3'-ен-1'-ил)нафтазарин (шиконин), 2,3-дигидрокси-6-метилнафтазарин (метилспиназарин) и один из пигментов морских ежей 2,3,6-тригидрокси-7-этилнафтазарин (эхинохром А). Последний составляет действующее начало отечественно-

го фармакопейного препарата гистохром, используемого в кардиологии для лечения ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда и в офтальмологии для лечения гемофтальмов глазного яблока различного происхождения и катаракты сетчатки глаза [6].

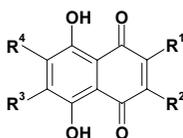
С целью дальнейшего выявления биологического потенциала титульных соединений было изучено влияние пигментов морских ежей (спинохромов) **1-7** и родственных им синтетических соединений **8-21** на активность  $\alpha$ -D-галактозидазы ЕС 3.2.1.22, выделенной из морской бактерии *Pseudoalteromonas* sp. КММ 701.



- 1 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OH
- 2 R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=OH
- 3 R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=Et
- 4 R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=OH



- 5 R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=OH, R<sup>2</sup>=Et
- 6 R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=OH
- 7 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OH, R<sup>3</sup>=H



**8-21**

- 8 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H
- 9 R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H
- 10 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H
- 11 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=Br, R<sup>4</sup>=H
- 12 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Cl, R<sup>4</sup>=H
- 13 R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Cl
- 14 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=Et, R<sup>4</sup>=H
- 15 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Cl, R<sup>4</sup>=Et
- 16 R<sup>1</sup>=OH, R<sup>2</sup>=Et, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Cl
- 17 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=OMe, R<sup>4</sup>=Et
- 18 R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Et
- 19 R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=Et, R<sup>3</sup>=Cl
- 20 R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=OMe, R<sup>2</sup>=Et, R<sup>4</sup>=Cl
- 21 R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=OMe, R<sup>4</sup>=Et

Этот фермент является типичной гликозидазой, отщепляющей  $\alpha$ -D-галактопиранозильный остаток от невосстанавливающего конца мелибиозы, Gal( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3)Gal и Gal( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3)Fuc( $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 2)Gal. В его структуре содержится свободная тиольная группа, присутствие которой необходимо для проявления ферментом каталитической активности [7]. Данная галактозидаза в 4 раза более эффективно инактивирует групповую специфичность В(III) поверхностного эритроцитарного антигена крови человека, чем  $\alpha$ -D-галактозидаза из зеленых кофейных зерен, но она не проявляет активности в отношении А(II) и Н антигенов. Данные характеристики делают этот фермент очень удобной моделью для изучения ингибирующих эффектов соединений **1-21**.

Эффективность последних оценивалась посредством определения величин ИК<sub>50</sub>. Среди изученных соединений лишь **9**, **16** и **18** проявили склонность к активации фермента (на 14% в концентрации  $3.3 \cdot 10^{-4}$  М для **18**, 33% ( $4.5 \cdot 10^{-4}$  М) для **9** и 53% ( $3.4 \cdot 10^{-6}$  М) для **16**), а все прочие вызывали необратимое ингибирование фермента. Наилучшими ингибиторами титульного фермента оказались соединения **10-12**, **14** и **15** (ИК<sub>50</sub> <  $10^{-7}$  М для **10**,  $1.2 \cdot 10^{-7}$  М для **15**,  $1.3 \cdot 10^{-7}$  М для **12**,  $2.0 \cdot 10^{-7}$  М для **11** и  $3.1 \cdot 10^{-6}$  М для **14**).

### Литература

1. Anufriev V. P., Novikov V.L., Maximov O. B. et al. // Boorg. Med. Chem. Lett. 1998. 8. 587–592.

2. *Chimura H., Sawa T., Takita T. et al. // J. Antibiot. 1973. 26. 112–114.*
3. *Plyta Z. F., Li T., Papageorgiou V. P. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. 8. 3385–3390.*
4. *Dessolin J., Biot C., Davioud-Charvet E. // J. Org. Chem. 2001. 66. 5616–5619.*
5. *Li Q., Liu W., Ding J. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. 12. 1375–1378.*
6. *Мищенко Н. П., Федорев С. А., Багирова В. Л. // Хим.- фарм. журн. 2003. 37, №1. С. 49–53.*
7. *Бакунина И. Ю., Сова В. В., Недашковская О. И. и др. // Биохимия. 1998. 63. 1209–1215.*

Работа выполнена при финансовой поддержке программы поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (грант НШ 1237.2003.3), гранта РФФИ №03-04-49515 и интеграционного проекта фундаментальных исследований СО и ДВО РАН (грант №03-2-0-00-002).

## **РЕГУЛЯТОРНЫЕ БЕЛКИ ТКАНЕЙ ГЛАЗА ПОЗВОНОЧНЫХ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ**

*М.С. Краснов*

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,  
г. Москва, e-mail: embrmsk@mail.ru*

Из различных тканей глаза – нейральной сетчатки, пигментного эпителия, склеры, роговицы, хрусталика были выделены и охарактеризованы новые регуляторные белки, проявляющие биологическую активность в сверхмалых дозах. Исследуемые белки выделяли по сходной методике, включающей получение тканевых экстрактов, их высаливание в насыщенном растворе сернокислого аммония, последующем разделении супернатанта методом препаративного изоэлектрофокусирования и электрофореза в полиакриламидном геле. Охарактеризованы основные физико-химические свойства регуляторных белков изучаемой группы. Они представляют собой низкомолекулярные полипептиды (значение молекулярной массы не более 10 кДа), имеют в своем составе высокое содержание углеводов (до 50%), представленных остатками маннозы и N-ацетил-

глюкозамина. Показано, что белки данной группы обладают высокой кальцийсвязывающей активностью ( $K_d=10^{-4}-10^{-6}$  мг/мл). Методом кругового дихроизма было обнаружено, что вторичная структура исследуемых регуляторных белков представлена в основном  $\beta$ -складками (около 50%) и неупорядоченной конформацией (около 35%), практически отсутствуют  $\alpha$ -спирали (менее 8%). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии было показано, что исследуемые белки проявляют выраженные гидрофобные свойства. С помощью изоэлектрофокусирования показано, что в каждой ткани регуляторные белки представлены несколькими подгруппами, различающимися по заряду. Молекулы изучаемых белков являются амфифильными и проявляют выраженную тенденцию к образованию высокомолекулярных ассоциатов в растворе. Помимо схожих физико-химических свойств, все изучаемые регуляторные белки, выделенные из различных тканей глаза, проявляют биологическую активность в сверхмалых дозах, соответствующих  $10^{-9}-10^{-13}$  мг белка/мл. Для регуляторных белков из хрусталика, сетчатки, роговицы нами были получены кроличьи антисыворотки, с помощью которых методом иммуногистохимии показана локализация изучаемых регуляторных белков в соответствующих тканях. Было установлено, что изучаемые регуляторные белки локализованы в межклеточном пространстве и представляют собой компоненты клеточной поверхности. На различных экспериментальных моделях культивирования клеток и тканей глаза *in vitro* были продемонстрированы следующие биологические свойства изучаемых регуляторных белков: в сверхмалых дозах они способствовали увеличению жизнеспособности клеток, поддержанию стабильного состояния клеточной дифференцировки, оказывали влияние на адгезию клеток в тканях. Регуляторные белки способствовали поддержанию морфофункционального состояния внеклеточного матрикса соответствующих тканей глаза, а также оказывали влияние на свойства плазматических мембран клеток. Следует особо отметить уникальное свойство белков изучаемой группы оказывать биологическое действие только в условиях сохранения организации межклеточного пространства тканей. В связи с этим нами были разработаны экспериментальные модели органотипического культивирования различных тканей глаза для выявления биологического действия регуляторных белков изучаемой группы (модель культивирования заднего отдела глаза тритона, с отслойкой сетчатки и без отслойки сетчатки; модель культивирования целых хрусталиков, а также роговицы, склеры позвоночных животных). На основании полученных результатов была выдвинута концепция разработки фармакологических препаратов на основе изучаемых регуляторных белков. В настоящее время разработаны лекарственные средства (глазные капли) для лечения ряда наиболее распространенных пато-

логий глаза, таких как катаракта, миопия, витреоретинальные патологии, кератиты и т.д.

Таким образом, полученные результаты исследования регуляторных белков различных тканей глаза позвоночных животных показывают, что данные белки являются регуляторами органо-тканевого гомеостаза. На основании данных проведенного исследования сформулированы предположения о возможных механизмах, лежащих в основе биологического действия белков изучаемой группы.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ**

*П.А. Назарова*

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,  
г. Москва, e-mail: cumassi@mail.ru*

Железы внутренней секреции играют важную роль в поддержании гомеостаза организма млекопитающих. В настоящее время число различных патологий железистых тканей человека непрерывно растет. К наиболее распространенным заболеваниям относятся воспалительные процессы, доброкачественные новообразования и опухоли желез. Таким образом, поиск терапевтических средств для лечения указанных заболеваний остается достаточно актуальным. Данная работа является частью исследования, направленного на изучение регуляторных белков, проявляющих биологическую активность в сверхмалых дозах, соответствующих  $10^{-11}$ – $10^{-12}$  мг белка/мл, осуществляющих контроль над гомеостазом различных тканей млекопитающих, и посвящена идентификации белков этой группы в ткани предстательной и молочной желез млекопитающих. В качестве объекта исследования были изучены железы крупного рогатого скота. Выделение белков проводили по схеме, ранее разработанной для белков изучаемой группы. Данная схема включает следующие этапы: получение тканевого экстракта в определенных условиях, высаливание экстракта сульфатом аммония, изоэлектрофокусирование и электрофорез в полиакриламидном геле. Регуляторные белки железистых тканей представляют собой низкомолекулярные полипептиды (со значением молекулярной массы не выше 10 кДа), гликозилированные, устойчивые к воздействию различных физико-химических факторов, проявляющие выраженную тенденцию к

образованию в растворах высокомолекулярных ассоциатов. Было показано, что данные белки оказывают влияние на свойства плазматических мембран клеток млекопитающих *in vitro*. Биологическая активность характеризуется отсутствием видовой, но наличием тканевой специфичности. Таким образом, по физико-химическим свойствам и характеру биологической активности белки железистых тканей можно отнести к группе регуляторных белков, ранее идентифицированных в различных тканях позвоночных. Высокоочищенные препараты регуляторных белков, выделенных из предстательной и молочной желез крупного рогатого скота, были использованы в качестве антигенов для получения поликлональной антисыворотки кролика. С помощью иммуногистохимического метода было установлено, что изучаемые регуляторные белки секретируются в межклеточное пространство железистых тканей. Полученные результаты позволяют сформулировать предположение о том, что данные белки могут оказывать значительное влияние на физико-химические свойства секрета соответствующей железистой ткани. Следует отметить, что сформулированное предположение получило подтверждение при исследовании молока крупного рогатого скота. Было установлено, что в молоке присутствуют регуляторные белки, проявляющие биологическую активность в сверхмалых дозах. Методом изоэлектрофокусирования было показано, что белки молока представлены несколькими подгруппами, отличающимися между собой по заряду. Иммуногистохимическим методом было установлено, что данные белки локализованы в протоках лактирующей молочной железы. Обсуждается вопрос об использовании белков, выделенных из железистых тканей млекопитающих, в качестве фармакотерапевтических препаратов в терапии таких распространенных заболеваний, как простатит, аденома предстательной железы, кистозная мастопатия. Кроме того, следует отметить, что поиск адекватных компонентов, являющихся заменителями грудного молока, является одним из важных вопросов педиатрии. В данной области остается масса нерешенных проблем, основной из которых является усвояемость младенцами производимых смесей для искусственного вскармливания. Данные, полученные при исследовании белков молока крупного рогатого скота, могут быть использованы при получении биологически-активных добавок к смесям, используемым для детского питания.

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ РЕГУЛЯТОРНЫЕ БЕЛКИ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ ТКАНЕЙ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

*А.В. Борисенко*

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,  
г. Москва, e-mail: borisenko-av7@yandex.ru*

В основе пространственной организации ткани лежит позиционное положение формирующих ее клеток. Строго фиксированное пространственное расположение каждой клетки обусловлено разнообразием морфогенетических реакций ее поверхности, среди которых определяющими являются контактные и адгезионные взаимодействия. Клеточная адгезия играет принципиальную роль в регуляции таких жизненно важных биологических процессов, как миграция, пролиферация и дифференцировка клеток, генная экспрессия, сигнальная трансдукция и морфогенез. В настоящее время сформулировано представление о пространственно-функциональной организации клеточного микроокружения как о сложнейшей надмолекулярной структуре межклеточного пространства, определяющей цитоархитектонику каждой ткани. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в этой области клеточной биологии, нельзя утверждать, что процесс исследования строения и функции межклеточного пространства завершен. В этом аспекте идентификация новых, ранее неизученных молекул адгезии продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем современной биологии клетки. Ранее было показано, что в ткани печени и легкого млекопитающих присутствуют адгезивные белки, проявляющие биологическую активность в сверхмалых дозах. В концентрациях, соответствующих  $10^{-8}$ – $10^{-12}$  мг белка/ мл данные белки оказывали влияние на свойства плазматической мембраны клеток млекопитающих *in vitro*, усиливали межклеточные адгезионные взаимодействия. При дальнейшем исследовании было установлено, что данные белки оказывают влияние на пролиферативные свойства клеток, а также на работу основных ферментных систем и темп биосинтетических процессов в соответствующих тканях. На основании полученных данных было сформулировано предположение о присутствии в различных тканях позвоночных животных определенной группы белков, которые в сверхмалых дозах осуществляют регуляцию гомеостаза на органно-тканевом уровне. Целью настоящего исследования явилось получение в высокоочищенном состоянии препаратов регуляторных белков изучаемой группы, выделенных из печени и легкого млекопитающих, а также изучение их физико-химических свойств. Кро-

ме того, в работе была предпринята попытка идентифицировать в ткани кишечника млекопитающих регуляторные белки, биологически активные в сверхмалых дозах. Эта часть исследования выполнена в аспекте сравнения свойств регуляторных белков тканей, имеющих общее происхождение в эмбриогенезе, но различающихся функционально в постнатальном периоде.

Работа выполнена на крысах линии Wistar, обоего пола, весом 200–230 г. Схема очистки включала в себя получение тканевых экстрактов, их высаливание в насыщенном растворе сернокислого аммония, изоэлектрофокусирование и электрофорез в полиакриламидном геле. Изучаемые регуляторные белки представляют собой низкомолекулярные, высокогликозилированные пептиды со значением молекулярной массы менее 10 кДа. Углеводная часть молекулы регуляторных белков представлена N-олигоманнозидными цепями. Изучаемые белки стабильны при воздействии физико-химических факторов: температуры, органических растворителей, хаотропных агентов. Методом кругового дихроизма было установлено, что вторичная структура изучаемых белков в основном представлена  $\beta$ -структурами, описывается в терминах «статистического клубка» и практически не содержит  $\alpha$ -спиралей. Показано, что идентифицированные белки проявляют биологическую активность в сверхмалых дозах, соответствующих  $10^{-8}$ – $10^{-10}$  мг белка/мл. Таким образом, в тканях печени, легкого и тонкого кишечника крыс были идентифицированы белки изучаемой группы биологически активные в сверхмалых дозах. Было установлено, что регуляторные белки взаимодействуют с веществами, модулирующими их биологическую активность. Предполагается, что данные модуляторы ответственны за проявление регуляторными белками тканеспецифического характера биологической активности.

# ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СЫВОРОТОЧНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ

*В.В. Вечёркин<sup>1</sup>, Е.Ю. Рыбакова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,  
г. Москва;*

<sup>2</sup> *Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,  
г. Москва, e-mail:alenska3107@mail.ru*

Сыворотка крови, особенно теплокровных животных, представляет собой наиболее часто используемый источник выделения биологически активных веществ. Несмотря на интенсивное изучение белков сыворотки в течение длительного времени, ее белковый состав остается не до конца исследованным. В настоящей работе были изучены регуляторные белки, выделенные из сыворотки крови крупного рогатого скота и лошади. Изучаемые белки относятся к группе регуляторных белков, которые проявляют уникальное свойство в сверхмалых дозах, соответствующих  $10^{-8}$ – $10^{-10}$  мг белка/мл, оказывать влияние на важнейшие биологические процессы. Регуляторные белки изучаемой группы обнаружены в различных тканях млекопитающих: в крови, печени, легком, сердце, тимусе, мозге, сетчатке и др. Было сформулировано предположение о создании на основе этих биорегуляторов фармакологических препаратов нового поколения, стимулирующих процессы восстановления и регенерации. На основе одного из регуляторных белков – сывороточном белке, были разработаны и созданы фармакологические препараты нового поколения, которые нашли применение в практике медицины. Сывороточный регуляторный белок, представляющий собой субстанцию для фармакологических препаратов, характеризуется значением «кажущейся» молекулярной массы около 12 кДа, 45–50% которой составляет гликозидная часть, представленная остатками N-ацетилглюкозамина и маннозы в соотношении 2:5. Состав полипептидной цепи сывороточного регуляторного белка с молекулярной массой около 5,6 кДа отличает незначительное количество ароматических аминокислот, но повышенное содержание остатков глицина, серина и дикарбоновых аминокислот. Сывороточный регуляторный белок имеет значение изоэлектрической точки в области рН 4,5–5,1. Целью настоящей работы явилась идентификация в сыворотке крови млекопитающих других фракций регуляторных белков. Регуляторные белки были выделены из сыворотки крови млекопитающих по разработанной ранее схеме. Сыворотку крови насыщали сернокислым аммонием и собира-

ли фракцию супернатанта, которую разделяли далее с помощью метода изоэлектрофокусирования. Кроме ранее обнаруженной фракции регуляторного белка в интервале значений рН 4,5–5,1, были идентифицированы и собраны еще две биологически активные в сверхмалых дозах фракции белков, соответственно в области значений рН менее 3,0 и в интервале значений рН от 8,0 до 10,0. При исследовании белков трех фракций методом электрофореза в ПААГ была обнаружена схожая картина разделения: основным компонентом каждой фракции являлся низкомолекулярный белок, биологически активный в сверхмалых дозах. Данные сывороточные белки были исследованы методом кругового дихроизма, с помощью которого была изучена их вторичная структура. Было показано, что вторичная структура изучаемых регуляторных белков представлена в основном  $\beta$ -складками, а также содержит неупорядоченные структуры, описываемые в терминах статистического клубка. Вторичная структура этих белков характеризуется низким содержанием  $\alpha$ -спиралей. При воздействии физико-химических факторов (увеличение температуры, действие ЭДТА) наблюдали одинаковую тенденцию в изменении состояния конфигурации макромолекул сывороточных белков: отмечали уменьшение количества  $\beta$ -складок и одновременно увеличение вклада неупорядоченной структуры. После нагревания до 100 °С и последующего охлаждения конфигурация вторичной структуры их молекул возвращалась в состояние, соответствующее исходному. Таким образом, с помощью метода кругового дихроизма удалось установить, что вторичная структура молекул сывороточных регуляторных белков весьма схожи между собой и резистентны к воздействию некоторых физико-химических факторов. Эти данные нашли подтверждение при исследовании биологической активности изучаемых белков: данные белки после нагревания до 100 °С полностью сохраняли биологическую активность в сверхмалых дозах. Обсуждается предположение о том, что идентифицированные в сыворотке крови млекопитающих регуляторные белки представляют собой посттрансляционные модификации продукта одного гена. В пользу этого предположения свидетельствуют данные аминокислотного анализа изучаемых фракций регуляторных белков сыворотки крови.

## АНТИКАТАРАКТАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ РЕГУЛЯТОРНОГО БЕЛКА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ХРУСТАЛИКА ГЛАЗА БЫКА

*Е.П. Гурмизов<sup>1</sup>, М.С. Краснов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ,  
г. Москва, e-mail: egurmiz@mail.ru;*

<sup>2</sup> *Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,  
г. Москва, e-mail: embrmsk@mail.ru*

Катаракта является одним из наиболее распространенных глазных заболеваний у человека. Помутнение хрусталика может быть вызвано различными причинами, однако всегда связано с нарушением упорядоченной структуры хрусталиковых волокон и конформации внутриклеточных белков. Наиболее эффективным способом лечения данного заболевания является оперативное вмешательство, при котором происходит удаление хрусталика и замена его на искусственный аналог. В настоящее время в практике офтальмологии применяется ряд лекарственных средств, в основе фармакологического действия которых лежит принцип заместительной терапии, при этом проявляется спорный клинический эффект. Поэтому разработка новых фармацевтических препаратов для лечения и профилактики катаракты является актуальной задачей современной медицины. В настоящей работе был изучен новый регуляторный белок, выделенный из хрусталика глаза быка. Данный белок относится к группе регуляторных белков, которые проявляют свойство в сверхмалых дозах оказывать влияние на ход и направленность важнейших биологических процессов: дифференцировка, пролиферация, адгезия, жизнеспособность клеток. Регуляторный белок хрусталика был изучен в качестве протектора катарактогенеза на экспериментальных моделях культуры хрусталиков позвоночных животных *in vitro*. Регуляторный белок выделяли из тканевого экстракта хрусталиков глаз быков. Далее полученный экстракт высаливали в насыщенном растворе сульфата аммония, собирали фракцию супернатанта и разделяли ее методом изоэлектрофокусирования в градиенте плотности сахарозы. Собирали фракции белка со значением рН менее 3,0. На последней стадии очистку регуляторного белка проводили методом электрофореза в 7,5 %-ном полиакриламидном геле. Исследовали кислый регуляторный белок, со значением молекулярной массы менее 10 кДа. Данный белок гликозилирован, углеводная часть выполнена N олигоманнозидными цепями. Белок устойчив к воздействию таких физико-химических факторов, как хаотропные агенты, органические растворители, изменение рН и температуры растворов. Аминокислотный со-

став характеризуется присутствием значительного количества остатков дикарбоновых кислот, глицина и серина. Кроме того, в достаточном количестве представлены остатки гидрофобных аминокислот: аланин, валин, незначительное количество остатков ароматических аминокислот и метионина. Данные аминокислотного анализа полностью согласуются с результатами, полученными при исследовании физико-химических свойств регуляторного белка хрусталика. Согласно данным, полученным с помощью метода кругового дихроизма, вторичная структура регуляторного белка хрусталика содержит незначительное количество  $\alpha$ -спиралей (около 7%), в ней присутствуют  $\beta$ -структуры (около 65%), причем в основном представлены антипараллельные  $\beta$ -складки, остальная пептидная цепь может быть описана в терминах статистического клубка. Молекулы регуляторного белка хрусталика, как и другие представители этой группы белков, проявляют тенденцию к образованию высокомолекулярных ассоциатов, а также высокое сродство к липидам.

Исследование влияния регуляторного белка хрусталика на катарактогенез проводили на моделях культивирования хрусталиков глаз позвоночных животных, которые целыми культивировали в течение 8 суток *in vitro*. Были изучены культуры хрусталиков амфибий (*Rana temporaria* и *Xenopus laevis*) и млекопитающих (крыс и быков). Помутнение хрусталиков *in vitro* вызывали изменением концентрации ионов кальция в среде культивирования, или добавления в нее пероксида водорода. В хрусталиках, которые культивировали в бессывороточной питательной среде без добавления повреждающих агентов, полностью сохранялась прозрачность и морфология. Регуляторный белок, выделенный из хрусталика глаза быка, добавляли в среду культивирования в концентрации  $10^{-12}$  мг/мл. Результаты проведенного исследования показали, что при добавлении в питательную среду исследуемого регуляторного белка во всех случаях наблюдали развитие незначительного помутнения хрусталиков (в виде легкого флера). В контрольных группах при воздействии катарактогенных факторов происходило тотальное помутнение хрусталиков. Протекторный эффект регуляторного белка хрусталика выражался в увеличении 1,5–2 раза прозрачности хрусталиков в опытных группах по сравнению с контрольными. Полученные данные указывают, во-первых, на способность регуляторного белка, выделенного из хрусталика глаза быка, предотвращать развитие катарактогенеза независимо от механизма повреждающего воздействия; во-вторых, свидетельствуют о том, что биологическая активность данного белка характеризуется отсутствием видовой специфичности. Результаты этого исследования могут стать основой для разработки нового фармакологического препарата для лечения катаракты у человека.

## ИЗУЧЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНОГО БЕЛКА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ СКЛЕРЫ ГЛАЗА БЫКА

*А.В. Качалина<sup>1</sup>, М.С. Краснов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,  
г. Москва, e-mail: a1n3n5@yandex.ru;*

<sup>2</sup> *Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,  
г. Москва, e-mail: embrmsk@mail.ru*

Одним из наиболее распространенных глазных заболеваний, связанных с изменением внеклеточного матрикса склеры, является миопия. Из-за нарушения пространственной организации коллагеновых волокон при миопии уменьшается толщина склеральной оболочки глаза, а также отмечено уменьшение содержания гликозаминогликанов, вследствие чего происходит уменьшение гидратации склеры и утрата ею упругих свойств. При высоком уровне миопии (>6 диоптрий) могут развиваться дополнительные патологии, связанные с хориоретинальными дегенерациями или даже отслойкой сетчатки. Для лечения данного заболевания в настоящее время используется лишь хирургическое вмешательство. Разработка новых фармакологических препаратов, способных влиять на состояние склеры при миопии, является актуальной задачей современной офтальмологии. Согласно выдвинутой нами концепции создания фармакологических препаратов нового поколения на основе регуляторных белков, биологически активных в сверхмалых дозах, лекарственное средство для профилактики и лечения миопии может быть разработано на основе регуляторного белка указанной группы, выделенного из склеры глаза млекопитающих. Из ткани склеры глаза быка был получен тканевый экстракт, который впоследствии разделяли высаливанием в насыщенном растворе сульфата аммония, собирали супернатант и подвергали его изоэлектрофокусированию в градиенте плотности сахарозы. После изоэлектрофокусирования собирали фракции кислых белков со значением рН менее 3,0. Далее производили очистку регуляторного белка путем электрофореза в полиакриламидном геле. Исследуемый регуляторный белок, полученный из склеры глаза быка, является низкомолекулярным (молекулярная масса менее 10 кДа), гликозилированным. По данным аминокислотного анализа, в молекуле регуляторного белка в большом количестве присутствуют остатки дикарбоновых аминокислот, глицина, серина, пролина, низкое содержание остатков диаминокарбоновых и ароматических аминокислот. Вторичная структура представлена в основном  $\beta$ -структурами (около 60%) и неупорядоченной конформацией (около 35%), низкое содержание

$\alpha$ -спиралей (менее 6%). Исследуемый регуляторный белок в концентрации  $10^{-9}$  мг/мл оказывал влияние на вязкоупругие свойства плазматической мембраны клеток млекопитающих *in vitro*. Показано, что при культивировании заднего отдела глаза позвоночных животных в присутствии регуляторного белка склеры (концентрация 10<sup>-9</sup> мг/мл) наблюдали сохранение адгезивных взаимодействий между склеральной и прилежащими оболочками глаза в отличие от контроля. Также в опыте наблюдали более стабильное состояние клеток пигментного эпителия по сравнению с контролем. Эти данные позволяют предположить проявление регуляторным белком склеры протекторных свойств по отношению к ткани склеры. Таким образом, полученные результаты указывают на то, что по физико-химическим свойствам и характеру биологической активности идентифицированный кислый белок, выделенный из ткани склеры глаза млекопитающих, принадлежит к изучаемой группе регуляторных белков, биологически активных в сверхмалых дозах.

## **ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНОГО БЕЛКА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ РОГОВИЦЫ ГЛАЗА БЫКА, НА ПРОЦЕССЫ РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ РОГОВИЦЫ ГЛАЗА ТРИТОНА**

*Д.В. Маргасюк, М.С. Краснос*

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,  
г. Москва, e-mail: margasyuk@mail.ru*

В работе исследовано влияние фракции регуляторных белков, выделенных из роговицы глаза быка на процессы ранозаживления в роговице глаза тритона после нанесения стандартной травмы (поперечный разрез роговицы на всю ее ширину). Фракцию получили по разработанной ранее схеме выделения и очистки регуляторных белков из тканей млекопитающих, включающей в себя экстрагирование белков из тканей (в данном случае – из роговицы глаза быка), высаливание белков в насыщенном растворе сернокислого аммония, отделение супернатанта тканевого экстракта, его очистка от солей и упаривание до объема 5 мл. В качестве основного компонента данной фракции методом электрофореза был идентифицирован низкомолекулярный белок со значением молекулярной массы менее 10 кДа. С помощью адгезиометрического метода биотестирования регуляторных белков *in vitro* определили, что этот белок проявляет биологичес-

кую активность в сверхмалых концентрациях, соответствующих  $10^{-8}$ – $10^{-10}$  мг белка/мл. Таким образом, по своим физико-химическим и биологическим свойствам данный белок проявляет сходство с регуляторными белками изучаемой группы, выделенными из других тканей позвоночных животных. Ранее с помощью иммунохимического метода было установлено, что исследуемый белок локализован в эндотелии глаза тритона *Pleurodeles waltl* (Amphibia, Salamandridae) и стимулирует пролиферацию клеток эпителия роговицы. Учитывая роль эндотелия в поддержании целостности роговицы, мы предположили участие исследуемого белка в процессах репарации данной ткани. Для проверки данного предположения изучали влияние выделенного белка на процессы ранозаживления. После микрохирургического нанесения травмы (поперечного разреза роговицы) голову тритонов ежедневно в течение 14 сут. погружали в раствор кислого белка супернатанта экстракта роговицы в концентрации  $10^{-9}$  мг белка/мл (группа 1) и в раствор низкомолекулярного белка, выделенного из супернатанта экстракта роговицы в концентрации  $10^{-10}$  мг белка/мл (группа 2). В качестве контроля использовали воду. Оценка ранозаживления производилась на основе микроскопического изучения гистологических срезов.

К 7 сут. процессы ранозаживления роговицы не были завершены ни в одной группе, в месте соприкосновения роговицы и стекловидного тела стромы отсутствует. Во всех группах отмечено протекание процессов реэпителизации, клетки эпителия в месте разреза располагаются в несколько слоев на поверхности стекловидного тела. В строме роговицы тритонов контрольной группы отмечено разрыхление ламеллярной структуры и нарушение параллельной ориентации ламелл, у краев раны наблюдалось скопление значительного количества фибробластов; на границе стекловидного тела и роговицы наблюдается скопление лейкоцитов, что указывает на протекание воспалительного процесса. В роговице глаз тритонов, подвергавшихся воздействию раствора кислого белка супернатанта экстракта роговицы, наблюдалось восстановление целостности стромы в месте смыкания краев раны, при этом, однако, не наблюдалось полной реэпителизации. Толщина эпителиального слоя больше, чем у животных контрольной группы. В роговице глаз тритонов, подвергавшихся воздействию раствора низкомолекулярного белка, выделенного из супернатанта экстракта роговицы, целостность стромы не восстановилась, но наблюдается полная реэпителизация; толщина эпителиального слоя также выше, чем у животных контрольной группы. В обеих экспериментальных группах тритонов в строме роговицы сохраняется упорядоченная ламеллярная структура.

Данные наблюдения позволяют сделать вывод о стимулировании регуляторным адгезивным белком, выделенным из роговицы глаза быка, на процессы ранозаживления в роговице глаза тритона.

## **ИЗУЧЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНОГО БЕЛКА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ КОСТНОЙ ТКАНИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

*Е.Ю. Рыбакова*

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,  
г. Москва, e-mail: alenka3107@mail.ru*

Остеопороз – распространенное системное заболевание опорно-двигательного аппарата, при котором наблюдается изменение архитектоники костной ткани и уменьшение ее массы. Развитие данного заболевания способствует увеличению хрупкости кости и вероятности ее переломов. Остеопоротические переломы оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность людей. Значительный вклад в процесс ремоделирования кости вносит состояние внеклеточного матрикса этой ткани, особенно биосинтез и пространственная организация коллагеновых волокон. Например, при старении в костной ткани кроме коллагена I типа появляются коллагены других типов, и архитектура внеклеточного матрикса претерпевает значительные изменения. Следует также отметить, что в процессе старения организма имеет место нарушение регуляции кальциевого гомеостаза клеток, вследствие которого происходит выход ионов кальция из костной ткани. Настоящее исследование выполнено в рамках концепции о создании лекарственных средств нового поколения для лечения системных заболеваний на основе регуляторных белков, биологически активных в сверхмалых дозах. Было установлено, что регуляторные белки данной группы оказывают влияние на важнейшие биологические процессы, например, такие как адгезионные межклеточные взаимодействия, пролиферация и дифференцировка клеток, их миграция и жизнеспособность. Целью настоящего исследования было идентифицировать в костной ткани млекопитающих регуляторные белки, биологически активные в сверхмалых дозах. Из костной ткани крысы был получен тканевый экстракт, который далее фракционировали высаливанием в насыщенном растворе сульфата аммония. Собирали фракцию супернатанта и разделяли ее изоэлектрофокусированием в градиенте плотности сахарозы в интервале значений рН 3,5–10,0. Согласно картине разделения, полученной спектрофотометрически при 280 нм, собирали фракции белков и изучали их биологическую активность с помощью метода биотестирования. Было установлено, что биологически активной в сверхмалых дозах является фракция кислых белков со значением рН менее 3,0. С помощью метода электрофореза в полиакриламидном геле было показано, что основным компонентом этой фракции является низкомолекулярный белок

с молекулярной массой менее 10 кДа. В работе обсуждаются новые экспериментальные модели для исследования специфической биологической активности идентифицированного регуляторного белка костной ткани.

## **ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЕМКОСТИ ЦИАНОБАКТЕРИЙ ГИДРОТЕРМ КАМЧАТКИ**

*В.В. Амосов*

*ВИЛАР, г. Москва, e-mail: amosovvv@mail.ru*

В последнее время обращают большое внимание на процессы свободно-радикального окисления и значение свободных радикалов в норме и патологии. При лечении и профилактике различных болезней все шире используют антиоксиданты, как природные, так и синтетические. Возникла проблема поиска новых источников антиоксидантов природного происхождения и их количественной характеристики.

Основным источником антиоксидантов природного происхождения служит растительное сырье, но в настоящее время в этом аспекте анализируются в основном высшие растения. Вместе с тем низшие растения и микроорганизмы также можно рассматривать как потенциальный источник антиоксидантов.

Известно, что цианобактерии (сине-зеленые водоросли) обладают некоторыми специфическими чертами метаболизма и химического состава. В целом ряде исследований [1,4,5,6] культивируемой цианобактерии спирулины (*Spirulina platensis* (Nordst.) Geitl) установлено высокое содержание в ней белка – до 65–70%, обнаружены жирные полиненасыщенные кислоты ( $\gamma$ -линоленовая и др.), провитамины ( $\beta$ -каротин), витамины (С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>) и микроэлементы. Большое своеобразие имеет пигментный состав фотосинтетического аппарата цианобактерий, включающий в себя ряд непредельных соединений. Спирулина значительно выделяется среди других растительных объектов по содержанию каротиноидов. Их содержание выше, чем в моркови в 3–13 раз. Обращает на себя внимание то, что содержание витаминов в различных образцах спирулины сильно колеблется. Различия иногда (в случае витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>) достигают сотен раз. В связи с этим возможен дальнейший поиск видов цианобактерий как стабильных источников биологически активных соединений.

Целью настоящего исследования являлся приборный анализ природных и лабораторных образцов цианобактерий на содержание антиоксидантов.

Материалами для нашего исследования послужили образцы цианобактериальных матов, собранных на геотермальных источниках Камчатки во время экспедиции РАЕН в июне-июле 2004 года, и биомасса цианобактерий, полученная в культуре в Институте микробиологии им. С.Н. Виноградского (посев производили с цианобактериальных матов, взятых из гидротерм). Для сравнения использовали таблетированную биодобавку «СПЛАТ», приготовленную из спирулины

Исследования водных извлечений из образцов (настоев по ГФ XI) проводили методом кулонометрического определения антиоксидантной емкости (АОЕ) с помощью электрогенерированного брома [2,3]. Пробы анализировали на кулонометре «Эксперт-006», изготовленном ООО «Эконикс-Эксперт». Электрогенерацию брома осуществляли из 0,2 М раствора бромиды калия (ч.д.а.) в 0,1 М водном растворе серной кислоты (х.ч.) при постоянной силе тока 5,0 мА. Величина разности потенциалов, накладываемая на индикаторные электроды, составляла 300 мВ. В электролитическую ячейку вводили 75 мл фонового раствора и при достижении индикаторным током определенного значения аликвоту исследуемого образца объемом 100 мкл. Определение проводили при комнатной температуре. Содержание воды в измельченных образцах определяли на анализаторе влажности МХ-50 фирмы «A&D Company Ltd.» при температуре 70 °С для последующего перерасчета данных на содержание действующих веществ в настое, приготовленном из абсолютно сухого материала.

В целом проанализированные образцы цианобактерий дали показатели АОЕ примерно одного порядка (см. таблицу).

Таблица

**Антиоксидантная емкость настоев (n = 5, p = 0,95)**

Образец		Влажность, %	Антиоксидантная емкость, мг кверцетина/100 мл экстракта	Sr
биодобавка «СПЛАТ»		7,73	1,42±0,06	0,01
Оксинские источники	природный	76,64	1,08±0,05	0,02
	лабораторный	89,92	1,96±0,09	0,02
Эссовские источники	природный	81,73	1,13±0,05	0,02
	лабораторный	98,14	14,84±0,65	0,02
Верхнекиреунские источники	природный	96,52	8,62±0,86	0,04
	лабораторный	96,53	8,65±0,87	0,04

При анализе видно, что материал, полученный путем культивирования в лаборатории, дал более высокое значение АОЕ, чем взятый из природы. Образец лабораторного материала, содержащего культуру цианобактерий

из Эссовского источника, был в момент анализа наиболее оводненным (содержал 98,14% влаги против 81,73% в природной пробе). Именно он дал очень высокое «выпрыгивающее» значение показателя. Резкое различие по АОЕ, выявленное между природным и лабораторным материалом в образцах из Эссовского источника, можно объяснить либо разрастанием в культуре вида, представленного в природном образце единичными клетками, примешавшимися к массе клеток основного вида, почему-то заглохшего при культивировании, либо за счет резкого изменения у одного и того же вида биохимических свойств. Различия, выявленные между природным и лабораторным материалом в образцах из Оксинских и Верхнекиреунских источников, не столь резкие, особенно в последнем случае. Живые цианобактерии из Верхнекиреунских источников (в обоих вариантах – природном и лабораторном) дали очень высокие показатели АОЕ. Следует обратить особое внимание на вид (виды), представленный в данном образце, как наиболее перспективный в интересующем нас отношении.

При анализе настоя биодобавки из спирулины получены цифры, сопоставимые с данными анализа природных и лабораторных образцов камчатских цианобактерий. Но следует отметить, что при приготовлении биодобавки сырье подвергалось липофильной сушке.

Дальнейшее более глубокое исследование цианобактерий в интересующем нас аспекте позволит выявить факторы, обуславливающие их антиоксидантную активность.

### Литература

1. *Алексеева О.В.* Спирулина возвращает здоровье // Экология и жизнь. 2000. № 4. С. 114.
2. *Абдуллин И.Ф., Турова Е.Н., Будников Г.К., Зиятдинова Г.К., Гайсина Г.Х.* Электрогенерированный бром – реагент для определения антиоксидантной способности соков и экстрактов // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2002. Т. 68, № 9. С. 12–15.
3. *Абдуллин И.Ф., Турова Е.Н., Гайсина Г.Х., Будников Г.К.* Применение электрогенерированного брома для оценки интегральной антиоксидантной способности лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе // Журн. аналит. химии. 2002. Т.57, №6. С. 666–670.
4. *Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А. и др.* Об использовании спирулины в качестве источника витаминов // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты: Сборник научных трудов. Вып. 10. М.: Изд-во РАЕН-МААНОИ, 2003. 224 с.
5. *Леменева Н.* Ешьте водоросли – будете здоровы // Vita. Традиции. Медицина. Здоровье. 1998. № 1. С. 32–33.
6. *Тайна древних водорослей* // Здоровье. 2000. №5. С. 33.

## ГУМАТЫ – ЭФФЕКТИВНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ДИСПРОПОРЦИОНИРОВАНИЯ СУПЕРОКСИДА

*И.Ю. Вашурина<sup>1</sup>, С.В. Макаров<sup>2</sup>, Ю.А. Калинин<sup>1</sup>, Е.А. Власова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Институт химии растворов РАН, г. Иваново, e-mail: iyv@isc-ras.ru;*

<sup>2</sup> *Ивановский химико-технологический университет,  
e-mail: makarov@isuct.ru*

Одним из основных функциональных параметров гуминовых кислот, которые представляют собой особый класс органических соединений, синтезирующихся из растительных остатков в природных условиях (при формировании почв, торфов, углей, сланцев, пелоидов), является их физиологическая и биопротекторная активность. Анализ литературы свидетельствует о том, что в настоящее время ведется активный поиск структурных компонентов макромолекул ГК, отвечающих за эти свойства. Немало экспериментальных подтверждений получила точка зрения, согласно которой физиологическая и биопротекторная активность определяется присутствием в макромолекулах ГК свободных радикалов. В связи с этим актуальны исследования, моделирующие радикальные процессы в живых организмах.

В настоящей работе исследована возможность каталитического действия гуминовых кислот фирмы Aldrich (в виде натриевой соли) на реакцию диспропорционирования супероксида – радикала, играющего важнейшую роль в биохимических процессах. С этой целью изучено влияние гуматов ( $0.1 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$  на кинетику восстановления водорастворимого красителя хромового зеленого антрахинонового (CI Acid Green 27) диоксидом тиомочевины в аэробных и анаэробных условиях. В качестве растворителя использованы водные растворы NaOH различной концентрации.

Установлено, что добавки гуматов оказывают влияние только при проведении процесса в присутствии кислорода воздуха. На кинетических кривых убывали концентрации красителя регистрируются два индукционных периода, первый из которых определяется концентрацией кислорода в растворе, второй – концентрацией продукта его восстановления – супероксида. Показано, что введение добавок гуматов приводит к исчезновению второго и увеличению первого индукционного периода. Указанные эффекты объяснены ускорением процесса диспропорционирования супероксида, сопровождающегося образованием кислорода:  $2 \text{HO}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ .

Для проверки правильности сделанного вывода проведено исследование реакции восстановления красителя CI Acid Green 27 в присутствии супероксида калия, а также в присутствии супероксида калия совместно с

ГК. Тот факт, что при введении в раствор ГК на кривой восстановления наблюдается исчезновение второго индукционного периода, существенно удлинившегося при введении в систему  $\text{CO}_2$ , свидетельствует о проявлении гуминовыми кислотами свойств супероксиддисмутаза.

Кроме того, оценено влияние ГК на процесс образования дитионита в щелочных водных растворах ДОТМ в аэробных условиях. Данный эксперимент, так же как и предыдущий, вскрыл полную аналогию в изменении формы кинетических зависимостей накопления дитионит-иона под действием малых добавок ГК и фермента супероксиддисмутаза.

Известно, что каталитическая активность супероксиддисмутаза в щелочных средах резко понижается. Результаты представленной работы показывают, что, в отличие от энзимов, гуматы являются эффективными катализаторами диспропорционирования супероксида даже в сильнощелочных средах.

## **ОЦЕНКА СОСТАВА МАСЛА СЕМЯН РАСТЕНИЯ РОДА OENOTHERA L.**

***С.Т. Минзанова, А.Н. Карасева, В.Ф. Миронов, В.В. Карлин, А.Б. Выштакалюк,  
Л.Г. Миронова, А.З. Миндубаев, М.С. Юнусов, Л.В. Нестеров***

*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН,  
г. Казань, minzanova@iopc.knc.ru*

В последнее время ученых привлекают лечебные свойства растения энотера, или ослинника. Исследователями (Д. Хорробин и др.) было обнаружено высокое содержание гамма-линоленовой кислоты (ГЛК) в масле семян, и энотера сразу же стала желанным диетическим средством и известным целебным растением. До сих пор неизвестно ни одного растения, которое содержало бы гамма-линоленовую кислоту (ГЛК) в столь большом количестве (10%) ГЛК – это омега-6 полиненасыщенная жирная цис-кислота, из которой в организме вырабатывается простагландин E1 (эйкозаноид) – важнейшее средство для поддержания организма в борьбе с болезнями сердца, сосудов и суставов, а также с аллергией, аутоиммунными заболеваниями, вирусными инфекциями, рассеянным склерозом и другими. Исследования показали, что ГЛК снижает агрегацию тромбоцитов, снижает холестерин и может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Во всем мире успешно применяют ГЛК-содержащий экстракт энотеры при различных заболеваниях, в том числе и таких как рассеян-

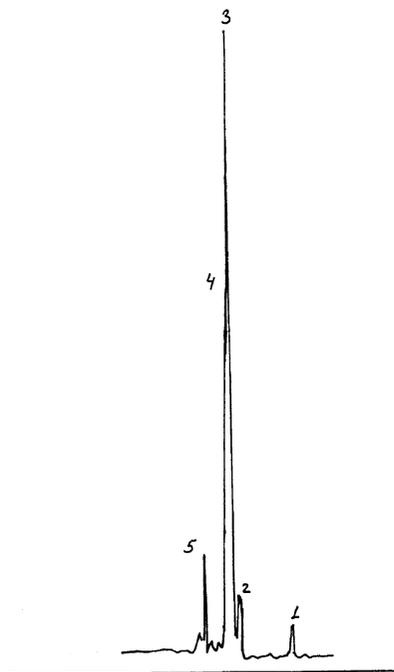
ный склероз, осложнения диабета, болезни кожи и ногтей, а также при доброкачественных заболеваниях молочной железы. ГЛК снижает выброс кальция из организма, что делает ее полезной при остеопорозе и болезнях почек. Поскольку энотера не является типичным представителем флоры Российской Федерации, весьма актуальным вопросом является изучение биологических особенностей произрастания данного растения на территории России, а также технологических приемов для ее переработки. Так, были изучены рост, развитие и биологические особенности энотер за пределами их естественного ареала на Среднем Урале [1, 2].

Цель настоящей работы – выделение и получение данных по составу нейтральных и кислотных компонентов масла семян энотеры двулетней (*Oenothera L.*), выращенной на территории Российской Федерации – в Республике Татарстан.

Для оценки состава масла проведена серия экспериментов и выделены масла из семян энотеры экстракцией хлористым метилом в аппарате Сокслета. Оптимизированы основные параметры: продолжительность процесса экстракции, соотношение семян и растворителя. Для полного извлечения масла необходимо 5 часов непрерывной работы аппарата. При исследовании физико-химических свойств полученных масел использовались общепринятые и специально разработанные экспериментальные методики. Для получения нейтральной и кислотной фракции выделенные масла омыляют, контроль за реакцией осуществляют методом ТСХ (в бензоле).

Установлено, что семена энотеры двулетней, полученные в условиях интродукции в Республике Татарстан, характеризуются высоким содержанием масла (в среднем 23.3%). Содержание нейтральных продуктов составило 2.3–3.0 % от общей массы выделенного масла, а содержание суммы жирных кислот – 96.1% от общей массы выделенного масла. Установлено, что основными кислотами масла семян энотеры двулетней являются  $C_{18}$ -непредельные кислоты: линолевая, олеиновая, пальмитиновая и  $\gamma$ -линоленовая, относящиеся к витаминам группы F и необходимые для организма человека как незаменимые жирные кислоты. Данные подтверждены методом ГЖХ (колонка: длина 2.4 м, цветохром 2К + 10% полиэтиленгликоль сукцинат (0.25–0.315), T 203–210 °C, расход гелия составляет 1.15 кг/см<sup>2</sup>).

Состав фракции жирных кислот исследовался также методом масс-спектрометрии (рисунок). Установлен качественный и количественный состав жирных кислот: пальмитиновая – 3.0 %,  $\gamma$ -линоленовая – 5.0 %, линолевая – 68.0 %, олеиновая – 20.0 %, стеариновая – 4.0 % (% от общей суммы жирных кислот). Следует отметить, что в исследованном сырье отмечено более низкое содержание  $\gamma$ -линоленовой кислоты, по сравнению с литературными данными.



**Состав фракции жирных кислот:**

1 – пальмитиновая, 2 –  $\gamma$ -линоленовая, 3 – линолевая, 4 – олеиновая,  
5 – стеариновая

В заключение можно отметить, что энотера двулетняя (*Oenothera L.*), выращенная на территории Российской Федерации – в Республике Татарстан, может быть рекомендована в качестве сырья для получения ценного продукта – масла, обогащенного  $\gamma$ -линоленовой кислотой.

**Литература**

1. *Гончарова Е.А.* Биологические особенности видов рода Энотера (*Oenothera L.*) в условиях культуры на Среднем Урале: Дис. ... канд. биол. наук.
2. *Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Ковалев В.Н.* Биологически активные добавки, содержащие лекарственное растительное сырье // Провизор. 2003. Вып. №3.

## МЕМБРАНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ СМОЛЕВКИ ОБЫКНОВЕННОЙ *OBERNA VENEN*

*В.И. Прошева<sup>1</sup>, Е.А. Гюнтер<sup>1</sup>, А.И. Вислобоков<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, г.Сыктывкар,  
V.Prosheva@physiol.komisc.ru;*

<sup>2</sup> *Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. ак. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург*

Сведения о мембранотропных свойствах растительных полисахаридов необходимы для понимания механизмов их физиологического и фармакологического действия. Из каллусной культуры смолевки обыкновенной *Silene vulgaris* нами выделены кислый арабиногалактан (AG) и пектин, названный силенаном (SVC). Установлено, что арабиногалактан содержит остатки галактозы (41.4 %), арабинозы (10.0 %) и уроновой кислоты (13.7 %). В состав углеводной цепи SVC входят остатки D-галактуроновой кислоты (80.0 %), арабинозы (2.4 %), галактозы (2.9 %) и рамнозы (1.4 %). Мембранотропное действие полисахаридов AG и SVC изучали методом фиксации потенциала на изолированных нейронах моллюска *Lymnaea stagnalis*. Неожиданной находкой явилось то, что слабокислый арабиногалактан AG и пектиновый полисахарид SVC, которые отличаются по вязкости, в наших экспериментах вызвали практически одинаковые эффекты. SVC и AG в концентрациях 0.1–10.0 мкг/мл активировали выходящие калиевые ионные токи (слабо дозозависимо и обратимо увеличивали их амплитуду на 4–8 %), а также снижали неспецифические токи утечки мембраны. Такое увеличение калиевых ионных токов, а также снижение токов утечки нейрональной мембраны, следует трактовать как электрофизиологический коррелят активирующего и мембраностабилизирующего эффекта исследованных растительных полисахаридов.

## СОСТАВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СМОЛЫ НЕЙТРАЛЬНОЙ ЛИСТВЕННИЧНОЙ

*Б.А. Радбиль<sup>1</sup>, С.Р. Кушнир<sup>1</sup>, Э.Н. Шмидт<sup>2</sup>, А.Б. Радбиль<sup>1</sup>, С.И. Пылаева<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> *ООО «Научно-внедренческая фирма Лесма», г. Н. Новгород,  
e-mail: radlesma@sandy.ru;*

<sup>2</sup> *Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
г. Новосибирск, e-mail: shmidt@nioch.nsc.ru;*

<sup>3</sup> *Государственное учреждение «Нижегородский научно-исследовательский  
институт травматологии и ортопедии МЗ РФ», г. Н. Новгород*

В Российской Федерации сосредоточено около 40% мировых запасов хвойных деревьев. Все они продуцируют смолистые вещества (живицу), которые являются возобновляемым и поэтому практически неисчерпаемым источником разнообразных экологически чистых функциональных продуктов и биологически активных добавок. В частности, разработана и внедрена в производство экологически чистая технология переработки живицы лиственницы *Larix sibirica* и *Larix dahurica* – основных лесообразующих пород Сибири и Дальнего Востока – с получением наряду с традиционными канифольно-скипидарными продуктами нового продукта – смолы нейтральной лиственничной (СНЛ). Отличительной особенностью разработанной технологии является то, что она обеспечивает сохранность в СНЛ компонентов в нативном виде, присутствующих в исходном сырье – лиственничной живице.

Доля углеводов в СНЛ составляет 10–15% (ее можно регулировать режимом «уваривания» смолы по требованиям потребителя). Среди них доля сесквитерпеновых углеводов составляет 5–10%, остальное – дитерпены известного гидрофенантренового ряда, основным компонентом из которых выделен и идентифицирован дегидроабиеадиен. Группа карбонильных соединений составляет 30–35%, среди которых выделены и охарактеризованы пимариналь, дегидроабиеиналь, а также изопимариналь. Отличительной способностью СНЛ, которая обуславливает ее химические и потребительские свойства, а также высокую биологическую активность, является присутствие бициклических лабдановых спиртов и их эфиров, а также первичных дитерпеновых спиртов. Доля эпиманоола в СНЛ составляет 18–25%, эпитурулозола – 12–15%, а доля первичных спиртов, главным образом, дегидроабиеинола и изопимаринола – 22–25%. Кроме вышеназванных, в СНЛ присутствуют до 5% полифункциональных дитерпеноидов, а также микроэлементы.

Благодаря уникальности химического состава, СНЛ обладает ранозаживляющим, противовоспалительным и антимикробным действием, а также пленкообразующими и адгезионными свойствами. Испытания 10%-ной эмульсии СНЛ для лечения посттравматических и ожоговых длительно незаживающих ран мягких тканей, а также невоспаленных трофических ран показали ее высокую эффективность. Доказано также, что эмульсия СНЛ полностью подавляет рост микроорганизмов, выделенных от больных пародонитом. Отмечена положительная динамика лечения воспалительных процессов и улучшение трофики тканей после снятия зубных отложений (бактериальная обсемененность десневых карманов под влиянием лечения снижалась на несколько порядков), а также улучшалась микроциркуляция парадонта под контролем реографии. Однако из-за отсутствия средств доклинические и клинические исследования препаратов на основе СНЛ не проводились.

В настоящее время СНЛ выпускается по ТУ 2453-010-25588394-2001 (Санитарно-эпидемиологическое заключение №77.99.06.915.Д.007221.12.01, выдано Департаментом госсанэпиднадзора Минздрава РФ) и находит широкое применение в качестве биологически активной добавки для производства изделий декоративной косметики улучшенного качества профилактического назначения (кремы, помада, блески для губ, тушь для ресниц и т.д.), а также в производстве туалетного мыла и зубных паст.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТРАТА НАТРИЯ НА РОСТ И АКТИВНОСТЬ ГРИБА *MORTIERELLA ALPINA* 18-1**

***Ю.Р. Рахматуллина, Е.Г. Авдеева, Н.И. Петухова, В.В. Зорин***

*Уфимский государственный нефтяной технический университет, г. Уфа,  
e-mail:bio@rusoil.net*

Арахидоновая (5,8,11,14 – эйкозатетраеновая) кислота благодаря своим уникальным свойствам находит широкое применение в фармакологии, медицине, косметике, сельском хозяйстве, пищевой промышленности и других областях.

*Mortierella alpina* 18-1 – перспективный и безопасный продуцент арахидоновой кислоты, выделенный и хранящийся на кафедре биохимии и технологии микробиологических производств УГНТУ, способный обра-

зывать до 80% арахидоновой кислоты от суммы полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Было проведено исследование по поиску подходов к интенсификации синтеза полиненасыщенных жирных кислот грибом *Mortierella alpina* 18-1 с целью увеличения выхода целевого продукта. Предполагается, что экзогенный цитрат может трансформироваться в ПНЖК, так как в цитоплазме он расщепляется ферментом цитратлиазой при участии коэнзима А на оксалоацетат и ацетил-КоА, который является структурным предшественником для синтеза жирных кислот. Однако цитрат в больших концентрациях (более 10 г/л) ингибирует рост *Mortierella alpina* 18-1. В связи с этим было целесообразно исследовать влияние концентрации цитрата на рост гриба *Mortierella alpina* 18-1 на картофельной, овсяной и рисовой средах.

При исследовании влияния концентрации цитрата натрия на рост биомассы в присутствии 1% глицерина в качестве источника углерода было установлено, что в интервале от 1 до 10 г/л наилучший рост мицелия наблюдается при концентрации 5 г/л.

Известно, что 2,3,5-трифенилтетразолий тетрахлорид (ТТХ) восстанавливается дегидрогеназами живых организмов в трифенилформазан красного цвета. Степень окрашивания мицелия, инкубированного с ТТХ, коррелирует (степень корреляции 0,982) с содержанием арахидоновой кислоты в грибах *Mortierella alpina* М-27. В то же время это явление не обнаруживается у других олеогенных грибов, не синтезирующих АК. Это позволило предположить, что восстановление ТТХ происходит с участием ферментов, специфических для синтеза АК. Что таким ферментом является  $\Delta^5$  десатураза, трансформирующая дигомо- $\gamma$ -леноленовую кислоту в арахидоновую.

В связи с этим была исследована динамика ТТХ-редуктазной активности мицелия гриба *Mortierella alpina* 18-1 в процессе роста на подобранной овсяной среде с добавкой 1% глицерина и 5 г/л цитрата натрия, обеспечивающей наилучший рост данного микроорганизма. Для сравнения исследовали ТТХ-редуктазную активность мицелия, растущего на овсяной среде с добавкой 1% глицерина и картофельной среде с добавкой 1% сахарозы.

В случае овсяной среды, содержащей 5 г/л цитрата натрия максимальный уровень ТТХ-редуктазной активности наблюдается на 10–12 сутки, тогда как в случае без цитрата натрия наибольшая активность достигается только к 14–16 суткам. Кроме того, ТТХ-редуктазная активность мицелия, выросшего на среде с глицерином и цитратом натрия, в 2–2,5 раза выше активности мицелия, выросшего на среде только с глицерином и в 3–4 раза выше активности мицелия, выросшего на картофельной среде с сахарозой.

Полученные данные позволяют предположить, что овсяная среда с добавками глицерина и 5 г/л цитрата натрия позволит обеспечить не только интенсивное накопление биомассы, но и более высокую скорость образования и выход арахидоновой кислоты с помощью гриба *Mortierella alpina* 18-1.

## ЛИПИДЫ ПОЧЕК ТОПОЛЯ БАЛЬЗАМИЧЕСКОГО

*Г.В. Рейсер*

*Сибирский государственный технологический университет г. Красноярск,  
e-mail: Amursk1980@list.ru*

Активность использования лекарственных растений в медицине неизмеримо возросла в последние годы. Это объясняется тем, что резко увеличилось количество осложнений от применения различных синтетических лекарственных средств. По данным ВОЗ, до 5 % госпитализированных составляют больные с лекарственными осложнениями. Наиболее эффективные химические средства, излечивая одно заболевание, приводят к появлению других. Препараты же растительного происхождения вполне естественно взаимодействуют с клетками организма и, нормализуя его деятельность, не наносят вреда как раз в силу естественного контакта с ними.

В настоящее время на современном фармацевтическом рынке появляются лекарственные препараты природного происхождения, содержащие в своем составе растительные липидные комплексы. Они обладают широким спектром фармакологической активности и практическим отсутствием побочных эффектов, что позволяет применять их в профилактике и комплексной терапии широкого спектра болезненных состояний, в том числе воспалительных заболеваний различных систем организма. Высокая терапевтическая активность данных лекарственных средств обусловлена значительным разнообразием биологически активных веществ, входящих в состав липидных комплексов, которые и обеспечивают необходимые терапевтические эффекты.

На сегодняшний день в традиционной медицине применяются препараты из почек тополя черного как болеутоляющее, дезинфицирующее и вяжущее средство при ревматизме, ожогах, геморрое и других болезнях. Другие виды тополя, такие как бальзамический, душистый, серебристый и др., не достаточно изучены, чтобы их рекомендовать для получения лекарственных средств.

Целью данной работы явилось исследование липидов почек тополя бальзамического с определением основных групп соединений, составляющих этот комплекс.

Пробы были отобраны в период с октября 2003 по апрель 2004 года с деревьев, произрастающих в районе города Красноярска.

Экстракцию суммарных липидов проводили методом Блайя и Дайера, путем предварительного настаивания в течение 24 ч.

Содержание суммарных липидов в почках тополя бальзамического составляет 28,5–39,5 % от а.с.с.; на долю нелипидных примесей приходится до 23 % экстрактивных веществ. Нейтральные липиды составляют около 65 %, гликолипиды – около 33 %; фосфолипиды – до 3 % от суммы липидов.

Поскольку на долю нейтральных липидов приходится более половины суммарных, мы можем ожидать, что они будут оказывать максимальное влияние на свойства экстракта. В связи с этим состав нейтральных липидов был изучен более подробно.

Нейтральные липиды представлены различными соединениями. Основной группой нейтральных соединений являются ацилглицеролы, количество которых в почках тополя составляет 37,5–52,5 %. В их составе обнаружены моноацилглицерины (6–9 %), диацилглицерины (15–21 %) и триацилглицерины (16–24 % от нейтральных веществ). При фракционировании нейтральных липидов выделены эфиры стеринов, количество которых в среднем, в ходе годового цикла развития почек, составляет  $(4,5 \pm 0,02)$  %, и свободные жирные кислоты (около 20 % от суммы нейтральных липидов), являющиеся промежуточным продуктом общего липидного обмена.

Гликолипиды почек тополя представлены моно- и дигалактозил-диацилглицеринами, гликозидами стеринов и другими соединениями. В составе фосфолипидов обнаружены фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит, фосфатидилглицерин и фосфатидная кислота. Основными из перечисленных соединений являются фосфатидилхолин – 18–34 %, фосфатидилэтанолламин – 41–49 % и фосфатидилсерин – 18–34 % от суммы всех фосфолипидов.

В составе жирных кислот липидов идентифицированы кислоты, имеющие значительную биологическую ценность. Установлено, что содержание линолевой и линоленовой кислот в почках тополя бальзамического может составлять до 50 %, арахидоновой – до 5 % от суммы жирных кислот. Эти жирные кислоты относятся к незаменимым. Они обладают рядом ценных биологических свойств: предупреждают развитие многих кожных заболеваний, атеросклероза, переводя холестерин в легко растворимое соединение, понижают свертывание крови и уменьшают возможность тромбообразования; оказывают антиаритмическое действие и др., то есть игра-

ют важную роль в обменных процессах живых организмов. Среди насыщенных кислот идентифицированы лауриновая, пальмитиновая, мирис-тиновая, пеларгоновая, бегеновая и лигноцериновая кислоты.

Кроме того, липидный комплекс, выделенный из почек тополя бальзамического, содержит каротиноиды ( $\alpha$ -,  $\beta$ -каротин, токоферолы; фитостерины, соединения флавоноидной природы).

Комбинация БАВ в липидном комплексе делает его перспективным для включения в препараты с регенерирующим действием, способствующих эпителизации, для применения в лечении больных кожными заболеваниями и заболеваниями мочеполовой системы. Эффективным является введение данного комплекса в суппозитории, т.к. именно эта лекарственная форма обеспечивает целенаправленное действие БАВ, способствующих репарации поврежденных тканей.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ЧАГИ I. ЛИПИДЫ, ИЗВЛЕКАЕМЫЕ ЭТИЛАЦЕТАТОМ**

***В.Р. Хабибрахманова, М.А. Сысоева, О.Ю. Кузнецова, В.С. Гамаюрова***

*Казанский государственный технологический университет,  
г. Казань, e-mail: ramven@rambler.ru, Kuznetsovaolga@mail.ru*

Основным отличительным свойством чаги является большое количество водноэкстрактивных веществ с высоким содержанием сложного органического комплекса. Таким образом, водные извлечения чаги – это сложная по химическому составу коллоидная полидисперсная система. Она обладает лечебными и профилактическими свойствами за счет входящих в нее биологически активных веществ. Эффективно применяется для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний и рака различной этиологии.

Исследованию состава этого сложного органического комплекса было посвящено множество научно-исследовательских работ в 50–60-х годах.

При этом основной упор делался на изучение соединений ароматического характера, выделенных из гидролизатов как водной вытяжки, так и гидролизатов осажденного полифенольного комплекса.

Выяснению содержания липидных веществ накапливаемых чагой в процессе жизнедеятельности посвящено лишь несколько научных работ.

В работе Г.Л. Рыжовой карбоновые кислоты полифенолоксикарбонового комплекса были выделены в виде солей при обработке гидролизата осажденного полифенольного комплекса раствором соды. Образец карбоновых кислот очищали на колонке, заполненной катионитом КУ-2 в  $H^+$ -форме и концентрировали на водяной бане. При этом качественный и количественный состав определяли методом газожидкостной хроматографии. Были обнаружены высшие жирные кислоты как нормального строения ( $n-C_{10}$ ,  $n-C_{12}$ ,  $n-C_{14}$ ), так и изо- строения ( $i-C_{13}$ ,  $i-C_{15}$ ).

В работах Логиновой и Шивриной по изучению содержания в древеснообразующих грибах стероидных соединений навеска гриба чаги подвергалась двукратной обработке 96 % спиртом. При исследовании было обнаружено, что в состав чаги входят стерины и тритерпены в количестве 0,2 % от сухого веса гриба. Стерины и тритерпены, выделенные из гриба чага, состоят в основном из производных тетрациклического тритерпена ланостерола и инотодиола. Эти соединения не растворимы в воде, но при проточной диффузии материала частично эмульгируются и извлекаются горячей водой.

Высшие жирные кислоты, а также стерины и тритерпены обладают сильным физиологическим действием на организм человека. Поэтому работа по изучению их содержания в водной вытяжке чаги является актуальной.

Нами была продолжена работа по изучению липидного состава водной вытяжки чаги.

Проведена экстракция липидных компонентов водной вытяжки этилацетатом в течение 1 часа и в течение суток при перемешивании. Показано, что выделенная липидная фракция составляет в первом и во втором случае около 1 % от сухого остатка. По-видимому, липиды перешедшие в этилацетат, либо слабо ассоциированы с полифенолоксикарбоновым комплексом, либо находятся в дисперсионной среде в виде эмульсии. Применена тонкослойная хроматография (ТСХ) для разделения проэкстрагированных липидов. Использование универсальных систем растворителей для разделения полярных и неполярных липидов позволило установить, что они находятся в связанном состоянии. Проведено омыление выделенных липидов 1% спиртовым раствором гидроксида калия в мягких условиях. Нейтрализованные пробы проанализированы в тех же системах растворителей с помощью ТСХ. С течением гидролиза картина на хроматограммах изменяется. Неполярные липиды извлечения представлены в основном различными эфирами стерина, глицерина. В их состав входят также триацилглицериды, появляющиеся на хроматограмме пробы первого часа омыления проэкстрагированных липидов, и омыляющиеся при проведении этого процесса в течение двенадцати часов. В отобранных пробах обнаруживается присутствие стерина, высших жирных кислот и

возможно пигментов, которые появляются характерным пятном на линии старта на хроматограммах шестичасового омыления, и интенсивность пятна увеличивается к четырнадцатичасовой пробе. Омыление полярных липидов носит более сложный характер.

Проведённое исследование расширяет представления о структуре зола водного извлечения чаги и полифенолоксикарбонового комплекса, а также участия липидов в их формировании.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКТИНОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ**

*А.А. Ямалева, А.М. Ямалеев*

*Башкирский государственный университет г. Уфа, e-mail: talipov@mail.ru*

Химический состав лекарственных растений довольно разнообразен: в них найдены сахара, фитолы, спирты, кетоны, полиены, циклогексаниены, монотерпены, тритерпены, стеролы, экдизоны, фитонциды, флавоноиды, эфирные масла. В перспективе представляется актуальным дальнейшее изучение химического состава на предмет наличия в них лектинов. Учитывая высокую физиологическую активность лектинов, в последнее время нами проводятся исследования лектинсодержащих экстрактов лекарственных трав для регулирования биохимических процессов в организме и повышения иммунитета к болезням.

Лектины выделяли из высушенных соцветий пижмы, цветков зверобоя, чашелистиков и лепестков мальвы, листьев володушки и моркови. Установлено, что оптимальным экстрагентом для выделения лектинов является ацетатный буфер рН 3,8 с 0,24 М NaCl. Время экстракции 24 часа. Основной характеристикой лектинов является их гемагглютинирующая активность (ГА). В связи с этим изучали ГА лектинов, выделенных при разных условиях из лекарственных трав. Реакцию гемагглютинации проводили с эритроцитами трех групп крови человека I (O), II (AO), III (BO). Было установлено, что интенсивность реакции осаждения эритроцитов различных групп крови зависит как от источника лектинов, так и от типа рецепторов на поверхности мембран эритроцитов, что говорит о том, что при лечении лектиновыми экстрактами трав необходимо учитывать группу крови человека.

О фармакотерапевтической эффективности лектиновых экстрактов лекарственных растений судили по показателям крови, а именно: биохимическим (общий белок, холестерин, креатинин, мочеви́на, билирубин, щелочная фосфатаза, триглицериды, АСТ, АЛТ, глюкоза); общим клиническим (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоцитарная формула); Т-активные лимфоциты, иммуноглобулины, фагоцитоз, активность комплемента. Анализы проводили до и через 10 дней после приема ЛЭ больными с диагнозами хронический панкреатит и хронический холецистит.

Сравнение биохимических показателей крови больных с хроническим панкреатитом и холециститом в стадии обострения показало, что лектиновые экстракты лекарственных трав особенно положительно действуют на содержание билирубина, нормализуют тимоловую пробу и содержание амилазы, увеличивается содержание сывороточного альбумина, общего белка, снижается содержание ферментов АСТ и АЛТ, щелочной фосфатазы.

Действие лектинов ярко выражается на содержание эритроцитов, следовательно и гемоглобина. Уменьшается СОЭ, приближаясь к норме, а также нормализуется свертываемость крови. Прием ЛЭ в течение 10 дней способствует повышению IgM и IgA при одновременном снижении уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Снижение содержания ЦИК является показателем активации гуморального иммунитета и снижения признаков интоксикации.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать заключение о перспективности практического применения лектинов лекарственных трав благодаря стимулирования ими гуморального звена иммунитета, улучшения пластической функции печени и активации инсулин-синтезирующей функции поджелудочной железы.

## **ПЛОДОВЫЕ ОБОЛОЧКИ ГРЕЧИХИ – ВАЖНЫЙ ИСТОЧНИК ФЛАВОНОИДОВ**

*Э.Т. Ямансарова, О.С. Куковинец, М.И. Абдуллин*

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

Гречиха относится к хорошо изученным и широко используемым в пищу крупяным культурам со сбалансированным содержанием основных питательных веществ. Все части растения гречихи содержат большое ко-

личество Р-витаминoактивных веществ. Налажено промышленное производство рутина из зеленой надземной массы растения. Из нее извлекается от 2 до 20 мг/100 г рутина.

При обрушивании ее зерна остается значительное количество шелухи – до 22%, которая до сих пор не нашла широкого применения, за исключением незначительной переработки в фурфурол и использования луги в качестве топлива в виде брикетов. Тем не менее анализ литературных данных показывает, что плодовые оболочки гречиши содержат богатый комплекс биологически активных веществ, в том числе фенольной природы.

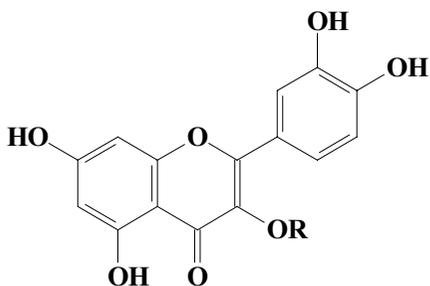
Выделение флавоноидной фракции из шелухи гречиши проводили несколькими способами. Первый метод состоял в обработке ее горячей или холодной дистиллированной водой в течение получаса при перемешивании, после чего шелуху отфильтровывали и экстракт упаривали. Получили суммарные фенольные вытяжки в виде темно-коричневого осадка с температурой плавления 192–198 °С. Выход составил 0.22 г (4.4%) и 0.16 г (3.2%) **1** и **2** фракции соответственно в пересчете на исходное сырье.

Другой метод заключался в обработке 70%-ным водным этанолом при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов (**3**). Экстракт выделяли аналогично. Выход фракции **3** составил 0.29 г (5.8%). Вариацией предыдущего метода является исчерпывающая экстракция в аппарате Соклетта 70%-ным этанолом (**4**). Выход экстракта **4** в этом случае составлял 0.38 г (7.6%). Температура плавления для обеих вытяжек составляет 194–198 °С.

Наличие суммы флавоноидов в экстракте подтверждено с помощью ИК-спектроскопии. Количественный анализ проводили спектрофотометрически, измеряя оптическую плотность растворов окрашенных комплексов флавоноидов с хлористым алюминием при  $\lambda = 360$  нм. Содержание

флавоноидов в пересчете на рутин определяли по калибровочному графику. С помощью этого метода определено количество рутина в плодовых оболочках гречиши. Оно составило для всех четырех методов 3.41, 3.18, 4.76, 5.43 мг/100 г соответственно.

Разделение веществ в каждом извлечении проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле смесию *n*-бутанол – уксусная кислота – вода –



**Рутин (R = 3-рамноглюкозид  
кверцетина)**

80:20:1. Попытка выделения компонентов водных экстрактов (1) и (2) в этих условиях не удалась, поскольку водой извлекаются в основном полифенолы и лигниновые вещества. При хроматографировании экстрактов (3) и (4) получено две фракции, в которых идентифицированы рутин, кверцетин и третья фракция неидентифицированного флавоноида.

Таким образом, экстракция флавоноидов с помощью водного этанола позволяет проводить экстракцию более полно и получать более чистые извлечения, поскольку при использовании воды в качестве экстрагента из растительного материала попутно извлекаются соединения полифенольной структуры, чего не происходит при использовании 70%-ного этанола. В плодовых оболочках гречихи установлено наличие рутина и кверцетина и соединений полифенольной природы.

## **ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ ПРИРОДНЫХ ФЛАВОНОИДНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ С АРАБИНОГАЛАКТАНОВЫМИ КОМПЛЕКСАМИ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ**

*О.В. Бирюкова<sup>1</sup>, Е.Г. Кочнева<sup>1</sup>, Н.Б. Мельникова<sup>1</sup>,  
С.А. Медведева<sup>2</sup>, Г.П. Александрова<sup>2</sup>, Л.А. Грищенко<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия,  
г. Нижний Новгород, e-mail: melnikov@nntu.nnov.ru, melnikow@rol.ru;*

*<sup>2</sup> Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,  
e-mail: msa@irioch.irk.ru*

Комплексы природного полисахарида – арабиногалактана (АГ) с ионами металлов проявляют широкий спектр фармакологического действия и являются основой новых фитопрепаратов.

Настоящая работа посвящена изучению коллоидно-химических свойств водных растворов комплексов серебра ( $\text{Ag}^+$ –АГ) и палладия ( $\text{Pd}^{2+}$ –АГ) и их совместимости с природным биорегулятором, способным усилить проницаемость комплексов через мембрану, полифенольным флавоноидом – дигидрокверцетином (ДКВ).

Изучение взаимосвязи коллоидных свойств изучаемых систем в отсутствии и присутствии ДКВ показало, что ДКВ ослабляет поверхностно-инактивные свойства исходных комплексов М – АГ (М  $\equiv$   $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ), повышает их удельную электропроводность, приводит к значительному

уменьшению размера наночастиц комплексов (атомно-силовая микроскопия).

Исследованиями электронных спектров поглощения продуктов взаимодействия комплексов М – АГ с ДКВ арабиногалактан в водной среде установлено, что  $k = D_{290}/D_{325}$ , отражающая отношение ковалентной составляющей к ионизованной в хромоновом фрагменте молекулы ДКВ, уменьшается со временем взаимодействия и определяется концентрацией арабиногалактановых комплексов. Относительная доля ионизации гидроксильных групп хромонового фрагмента  $\beta = \frac{k_{ДКВ}^r - k_{реак.смеси}^r}{k_{ДКВ}^r}$  приближается

к равновесному значению в течение трех суток и равна  $33 \pm 5\%$ .

На основании анализа изотерм сжатия  $\pi = f(S_0)$  монослоя лецитина показано, что в присутствии ДКВ происходит иммобилизация комплексов М – АГ и, вероятно, М – ДКВ в липидную мембрану.

## КОМПЛЕКСЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ИОНАМИ $Cu^{2+}$ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА

*А.А. Волков, С.В. Кононова, Н.Б. Мельникова*

*Нижегородская государственная медицинская академия,  
г. Нижний Новгород, e-mail: melnikov@nntu.nnov.ru, melnikow@rol.ru*

Ингибирование оксидазной активности «голубой» ферро- $O_2$ -оксидоредуктазы-церулоплазмина (СР) возможно за счет акцептирования и высвобождения лекарственным соединением ионов меди из СР при переносе меди в ткани. При химиотерапии онкологических заболеваний этот процесс наиболее вероятен для противоопухолевого антибиотика доксорубицина (DR), способного выступать в качестве хелатирующего агента для ионов меди в СР. Для защиты каталитических центров СР от нежелательного хелатирования ионов меди был изучен природный полифенольный антиоксидант флавоноидной группы – дигидрокверцетин (DHQ), как потенциально возможный протектор каталитического центра СР.

Методом электронной спектроскопии поглощения доказана способность ионов меди (II) каталитического центра СР – образовывать устойчивые комплексы с DR.

На основании зависимости  $D_{580} = f(C_{\text{комплекса}})$  рассчитана  $K_p = 4,5 \cdot 10^6$  и  $\epsilon^{580} = (5,29 \pm 0,05) \cdot 10^3$  л/моль·см.

Исследование закономерностей взаимодействия DNQ как лиганда с СР было выполнено на основе анализа изотерм поверхностного натяжения и электронных спектров в видимой области. Отмечено снижение поверхностной активности на границе раздела водный раствор – воздух в присутствии DNQ, что характеризует изменение пространственной структуры СР.

Предложен методологический подход описания взаимодействия СР с DNQ, в соответствии с которым количественной мерой активности СР выступает безразмерная величина R (ответ системы), определяемая как относительное изменение оптической плотности полосы с  $\lambda_{\max} = 610$  нм, характерной для «голубых» оксидазных ионов меди (II). В соответствии с уравнением Скэчарда рассчитано  $K_a = (5,4 \pm 0,2) \cdot 10^3$ .

Кинетические закономерности ассоциации DNQ с СР подчиняется эмпирическому уравнению, справедливому для адсорбции глобулярных белков на неоднородных поверхностях.

## **ТЕРМОДИНАМИКА МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЭРИТРОМИЦИНА С АРОМАТИЧЕСКИМИ НИТРОПРОИЗВОДНЫМИ**

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

*Башкирский государственный университет, г. Уфа, e-mail: tarasg@rambler.ru*

В биологических системах широко распространены реакции образования комплексов типа «гость-хозяин» с участием макромолекул, имеющих молярную массу несколько сотен грамм.

В качестве молекулы-«хозяина» был выбран эритромицин. Эритромицин – антибиотик класса макролидов, обладающий довольно широким спектром антимикробной активности. Эритромицин способен проникать внутрь клеток, в том числе и в клетки иммунной системы. В качестве молекул-«гостей» служили ароматические нитропроизводные.

Для изучения комплексобразующей способности эритромицина был выбран метод вольтамперометрии, поскольку ароматические нитропроизводные проявляют электрохимическую активность.

Установлено, что при избыточном содержании эритромицина с нитропроизводными образуются комплексы стехиометрического состава 1:1. Термодинамические параметры реакции комплексообразования рассчитаны по уравнению Вант-Гоффа (табл.).

Величины изменения энтальпии для реакции комплексообразования имеют значения, характерные для водородной связи. Более заметное изменение  $\Delta H$  при образовании комплексов с *para*-нитроанилином, по-видимому, связано со способностью атома азота аминной группы образовывать достаточно прочные водородные связи. Кроме того, необходимо учесть возможность протонизации аминной группы в кислой среде, что приводит к несколько большему вкладу ионной составляющей в тепловой эффект реакции.

Обнаружен эффект энтальпийно-энтропийной компенсации, который позволяет сделать вывод, что образование трех изученных комплексов протекает по единому механизму с участием химических связей, родственных по своей природе.

Таблица

**Термодинамические параметры реакций комплексообразования эритромицина с нитропроизводными, 25 °С, 40% ДМФА, 0.1М Н<sub>3</sub>Р<sub>4</sub>\***

Вещество	$\beta_1^{**}$ , л/моль	$-\Delta G^\circ$ , Дж/мольК	$-\Delta H^\circ$ , Дж/мольК	$-\Delta S^\circ$ , Дж/мольК
<i>n</i> -нитроанилин	4,44	25,2	23,3 ± 1,9	6,2 ± 0,5
<i>n</i> -нитрофенол	4,29	24,5	9,3 ± 0,9	50,7 ± 4,8
<i>n</i> -оксиметилнитробензол	4,42	25,2	5,8 ± 0,6	64,9 ± 5,2

*Примечание:* \* – термодинамические данные рассчитаны для комплексов состава 1:1; \*\* – погрешность определения не превышала 10%.

## **МОНОСЛОИ И ВЕЗИКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНОЛА КАК МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С БИОМЕМБРАНОЙ**

***О.Е. Зимнякова<sup>1</sup>, И.Н. Клабукова<sup>2</sup>, А.Н. Кислицин<sup>2</sup>, Н.Б. Мельникова<sup>1</sup>, А.Н. Трофимов<sup>2</sup>***

<sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия  
г. Нижний Новгород, e-mail: melnikov@nntu.nnov.ru, melnikow@rol.ru;

<sup>2</sup> ФГУП «ЦНИЛХИ», г. Нижний Новгород

Ленгмюровские монослои и везикулярные системы (липосомы, тонкие липидные пленки на подложке, «черные» пленки) привлекают иссле-

дователей в плане первичной оценки взаимодействия лекарственного вещества с липидным фрагментом для мембраны.

В работе исследовано состояние лецитиновых монослоёв и везикулярных структур при их формировании в присутствии физиологически активных тритерпеноидов: бетулинола (Б), бетулиновой кислоты (БК) и бетулинол биацетата (ББА).

На основании изучения изотерм сжатия  $\pi=f(S_0)$  монослоев была установлена иммобилизация производных бетулинола в монослой. Максимальные изменения отмечены для ББА:  $\pi_{\text{коллапса}}$  снижается с 65 до 45 мН/м, эффективная молекулярная площадь  $S_0$  лецитина в монослое увеличивается с 0,52 до 0,7 нм<sup>2</sup>/молекула.

Изотермы смачивания  $\Theta_a=f(C_{\text{ББА}})$ , полученная на поверхности тонких пленок смеси ББА и лецитина имеют зону экстремально низких значений углов натекания  $\Theta_a$  (2–5 град) при концентрации ББА в смеси от 1,5 до 3,0% масс. с последующим выходом на плато ( $\Theta_a = 40$  град). Нижний предел концентрации ББА с максимальной гидрофилизацией поверхности имеет смысл поверхностной критической концентрации мицеллообразования (ККМ=1,5% масс). По данным АСМ установлено, что при концентрациях ББА в смеси в зоне ККМ формируются более стабильные везикулы и, следовательно, ББА является эффективным стабилизатором липосом подобно холестерину.

Наблюдаемый эффект стабилизации липосом в присутствии ББА практически не зависит от способа их получения (методы инъекции и обращения фаз) и способствуют включению БК в солевой форме во внутреннюю сферу липосом.

## **МИНЕРАЛО-БИОТИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН-АСПАРАГИНАТЫ МЕТАЛЛОВ**

*И.А. Пегова, С.В. Кононова, Н.Б. Мельникова*

*Нижегородская государственная медицинская академия,  
г. Нижний Новгород, e-mail: melnikov@nntu.nnov.ru, melnikow@rol.ru*

Применение комплексных препаратов на основе полифенольного флавоноида дигидрокверцетина (ДКВ) и аспарагинатов биогенных металлов является перспективным для лечения заболеваний, связанных с нарушением перекисного окисления липидов.

Целью работы является исследование взаимодействия ДКВ и ионов  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , входящих в аспарагинаты, в водных растворах и на поверхности модели липофильной части биомембран, в качестве которой были использованы ленгмюровские монослои и тонкие пленки лецитина.

Анализ состояния монослоев лецитина по изотермам сжатия  $\pi = f(S_0)$  в присутствии изучаемых аспарагинатов свидетельствует о незначительных изменениях мембраны: молекулярная площадь  $S_0$  лецитина практически не меняется, величина поверхностного давления  $\pi$  коллапса несколько снижается. Добавление ДКВ в систему во всех случаях способствует значительному увеличению  $S_0$  с 0,52 (лецитин) до  $0,88 \pm 0,15 \text{ нм}^2$  (аспарагинаты металлов), что характеризует иммобилизацию сложных комплексов ДКВ с аспарагинатами металлов в монослой.

Методами электронной спектроскопии, фотоколориметрического анализа ДКВ (цианидинхлоридная проба) и ионов металлов установлен ряд растворимости аспарагинатов:



и устойчивость комплексов аспарагинатов металлов с ДКВ:



На основании проведенных исследований и клинических испытаний предложены минерало-биотические комплексы, включающие ДКВ, аскорбиновую кислоту и аспарагинат биогенного металла.

## **РАЗДЕЛ 4**

### **БИОТЕХНОЛОГИЯ И МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРИРОДНЫХ ПОЛИМЕРОВ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

#### **МЕТАЛЛИЧЕСКИЕ СОЛИ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ – НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ГЕМОСТАТИКОВ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**

*М.Г. Воронков, К.А. Абзаева, Л.В. Жилицкая, Т.В. Фадеева, А.С. Коган,  
Е.Г. Григорьев, Е.А. Жидков, Г.Г. Белозерская, Л.С. Малыгина, В.А. Макаров*

*Гематологический научный центр РАМН, г. Москва;  
Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск*

Целью данного исследования является сравнительная оценка местной гемостатической активности металлических солей полиакриловой кислоты в растворах различной концентрации.

Эксперименты по оценке гемостатической активности различных концентраций полиакрилата лития, полиакрилата серебра, полиакрилата железа и полиакрилата цинка проводили в лабораторных условиях на 25 кроликах породы Шиншилла обоего пола, массой 3–4 кг. Под тиопенталовым наркозом (2–4 мл 0,1 % раствора внутривенно, а затем до 6–10 мл 0,1 % раствора внутрибрюшинно) выполняли лапаротомию, используя продольный разрез по белой линии живота. В рану выводили кишечник, ограничивая его салфетками, смоченными теплым физиологическим раствором, и переднюю поверхность печени. С помощью специального приспособления-ограничителя острой бритвой наносили поверхностную ра-

ну печени площадью около  $1,5 \text{ см}^2$  и глубиной  $0,1 \text{ см}$ . Остановку, развившегося капиллярно-паренхиматозного кровотечения выполняли путем равномерного нанесения металлических солей полиакриловой кислоты на всю площадь раневой поверхности. В качестве контроля использовали остановку кровотечения путем плотного прижатия к раневой поверхности тампона из марлевой салфетки.

В результате проведенного исследования было установлено, что 5 % раствор полиакрилата цинка оказывал гемостатический эффект равный  $156 \pm 34$  секундам, при контроле  $252 \pm 23$  секунды. 2 % и 5 % растворы полиакрилата железа обладают гемостатическим эффектом, так как время остановки кровотечения равнялось  $177 \pm 32$  и  $180 \pm 9$  секундам соответственно, при контроле  $269 \pm 17 \text{ с}$ . У 1 % и 5 % растворов полиакрилата серебра не выявлено гемостатической активности. Время остановки кровотечения не претерпевало достоверных изменений по отношению к контролю. Возможно, активное вещество, находящееся в растворе не успевает проявить свои гемостатические свойства, так как раствор смывается током крови. В связи с этим мы решили нанести исследуемые растворы на текстильный носитель (марлевая салфетка). При нанесении на текстильную основу (марлевую салфетку) 5 % раствора полиакрилата серебра, данное вещество снижало время кровотечения в два раза ( $140 \pm 10 \text{ с}$  по сравнению с контролем  $269 \pm 17 \text{ с}$ ). Хороший гемостатический эффект отмечен и при нанесении 1 % и 5 % растворов полиакрилата цинка на марлевую салфетку. Время остановки кровотечения при применении 1 % раствора полиакрилата цинка равнялось  $178 \pm 25 \text{ с}$ , а 5 % раствора  $156 \pm 34 \text{ с}$ , при контроле  $269 \pm 17 \text{ с}$ . Время остановки кровотечения у 1 % раствора полиакрилата лития было равно  $208 \pm 34 \text{ с}$ , а у 2 % раствора  $170 \pm 26 \text{ с}$ , при контроле времени кровотечения –  $270 \text{ с}$  5 % и 10 % растворы полиакрилата лития при нанесении на раневую поверхность образовывали плёнку, которая, прилегая к ране, давала возможность данному веществу действовать более активно. Время остановки кровотечения при нанесении 5 % и 10 % растворов была равна  $137 \pm 38 \text{ с}$  и  $143 \pm 45 \text{ с}$  соответственно, при контроле времени кровотечения –  $270 \pm 20 \text{ с}$ .

На основании результатов исследования выявлено, что все соли полиакриловой кислоты проявили примерно одинаковую достоверную гемостатическую активность. Представляется целесообразным дальнейшее изучение гемостатической активности данных соединений в клинической практике, где в зависимости от различных обстоятельств возможно использование не только гемостатических, но и других свойств солей полиакриловой кислоты, связанной со спецификой содержащихся в них металлов.

## **ВОДОРАСТВОРИМЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ ПЕКТИНОВЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВОАНЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

*А.Б. Выштакалюк, А.Н. Карасева, В.Ф. Миронов, В.В. Карлин,  
С.Т. Минзанова, В.В. Зобов, А.В. Ланцова*

*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН,  
Казань, vysh@iopc.knc.ru*

Проблема профилактики и лечения анемий является очень актуальной как для медицины, так и для ветеринарии. Установлено, что в настоящее время в нашей стране почти 100% поросят имеют врожденную анемию, которая приводит к гибели около 20–30% молодняка в начальный период жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения, число людей с дефицитом железа достигает 200 миллионов человек, причем в наибольшей степени страдают женщины детородного возраста, беременные, дети младшей возрастной группы [1]. Почти 20% женщин развитых стран имеют дефицит железа во время беременности, что в большинстве случаев также обусловлено недостатком биологически доступного железа в рационе [2]. В связи с этим возникает необходимость восполнения дефицита железа и других микроэлементов в организме. Поэтому создание высокоэффективных противоанемических препаратов, содержащих железо и другие микроэлементы в хорошо усвояемой и малотоксичной форме, является актуальной задачей.

Настоящая работа выполнена в рамках актуального направления – модификации пектиновых биополимеров с целью создания веществ с новыми биологическими свойствами. Таким образом, были синтезированы новые малотоксичные металлосодержащие производные пектиновых полисахаридов – водорастворимые металлокомплексы с ионами биогенных металлов-микроэлементов [3]. Было проведено комплексное исследование по изучению влияния вновь синтезированных соединений на гематологические показатели у лабораторных животных для выявления наиболее оптимальных соотношений металлов и доз, дающих максимальный эффект. Среди испытанных соединений, содержащих натрий и микроэлементы Fe, Cu, Co, наибольший эффект проявлял полиметаллокомплекс, содержащий одновременно все три металла-микроэлемента – Na-, Fe-, Co-, Cu- полигалактуронат – ПК Na, Fe, Co, Cu [4]. Показано, что выпивание данного вещества в виде раствора приводит к наиболее быстрому восстановлению гематологических показателей после кровопотери и к повышению концентрации гемоглобина на 13–23% и числа эритроцитов

на 21–38%, и при этом не обнаруживается каких-либо токсических эффектов. ЛД50 для данного металлокомплекса более 1000 мг/кг при внутривенном введении. Эффективность данного вещества по действию на процессы кроветворения выше по сравнению с некоторыми изученными лекарственными препаратами противоанемического действия – «Ферроплекс», «Тотема» «Ферроглобин В<sub>12</sub>».

В настоящей работе впервые были синтезированы полиметаллокомплексы пектиновых полисахаридов с натрием, кальцием и железом – ПК Na, Ca, Fe. Было исследовано влияние данного вещества на процессы кроветворения у лабораторных крыс и мышей и проведено сравнение биологической активности с ранее синтезированным Na-, Fe-, Co-, Cu-содержащим полиметаллокомплексом. В таблице приведены исследованные показатели в опыте на молодняке крыс, получавшем растворы исследованных веществ в стартовый период развития. Как видно из таблицы, оба исследованных полиметаллокомплекса вызывали более существенное повышение концентрации гемоглобина и числа эритроцитов по сравнению с лекарственными препаратами «Тотема» и «Ферроглобин В<sub>12</sub>».

На рис. 1 приведены обобщенные результаты, отражающие сравнение биологической активности двух исследованных полиметаллокомплексов на лабораторных мышах. Как видно, под действием исследованных веществ на 20–25 день эксперимента наблюдали выраженное повышение гемоглобина

Таблица

**Влияние исследованных полиметаллокомплексов и некоторых противоанемических препаратов на рост, развитие и гематологические показатели молодняка крыс**

Испытуемый раствор	Гемоглобин, г/л		Эритроциты, млн/мкл		Hb/Eг, пкг		Выживаемость, %	Прир. массы тела, г/сут.	N
	5–6 нед.	9–10 нед.	5–6 нед.	9–10 нед.	5–6 нед.	9–10 нед.			
Контроль	121.0±4.8	145.7±9.4	4.53±0.60	6.63±0.31	22.42±1.81	23.13±2.09	83.33	1.74±0.08	24
Контроль, взрослые	174.0±10.4		7.52±0.67		23.38±2.13		100	–	4
ПК Na, Fe, Co, Cu	153.7±8.0 **	175.1±8.4 *	6.84±0.99 *	7.14±0.33	23.15±2.66	24.68±0.93	100	1.59±0.14	10
ПК Na, Ca, Fe	–	234.7±5.8 ***	–	6.50±0.29	–	38.61±1.78 ***	73.91	1.79±0.04	23
Тотема	–	129.0±13.8	–	5.02±0.17 **	–	26.11±2.47	66.67	1.77±0.06	9
Ферроглобин В <sub>12</sub>	130.8±5.0	–	6.09±0.29 *	–	21.95±1.55	–	90.91	1.64±0.11	11

*Примечание:* \* – различия с показателями контрольной группы достоверны при P < 0.05; \*\* – то же при P < 0.01; \*\*\* – то же при P < 0.001.

и числа эритроцитов по сравнению с исходными показателями. При этом комплекс с кальцием и железом проявлял более выраженный эффект.

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности исследованных металлокомплексов пектиновых полисахаридов с ионами биогенных металлов, что делает эти вещества перспективными для дальнейшего исследования и практического использования в медицине

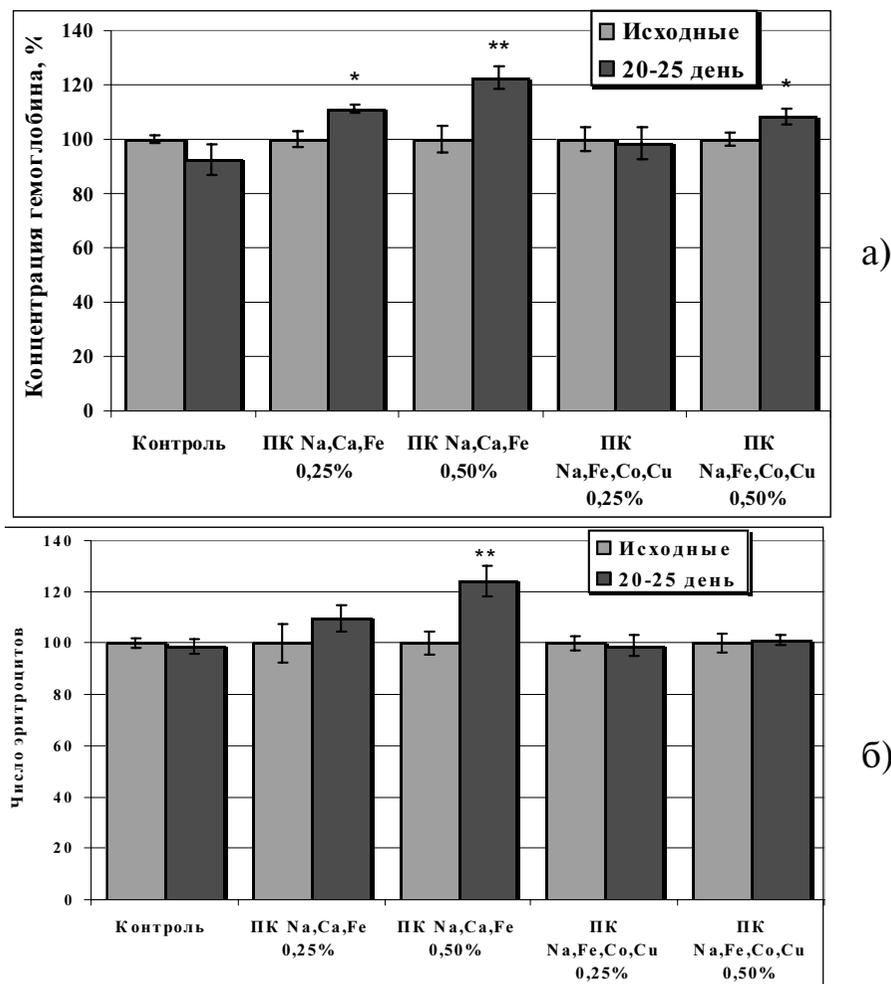


Рис. 1. Изменение концентрации гемоглобина (а) и числа эритроцитов (б) у лабораторных мышей (За 100% приняты исходные показатели в соответствующих группах)

в качестве основы для создания противоанемических лекарственных препаратов.

### Литература

1. *Лялякин П.В.* Лекарства, которые вы выбираете. Москва: ТФ «Мир» ОНИКС 21 век, 2001. С. 7–25.
2. *Haram K., Nilsen S.T., Ulvik R.J.* Iron supplementation in pregnancy-evidence and controversies // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2001. Vol. 80. P. 683–688.
3. *Патент* № 2220981. 2004.
4. *Патент* № 2219187. 2003.

Работа выполнена при финансовой поддержке совместного гранта РФФИ – Академия наук Татарстана (№ 03-03-96244).

## КИНЕТИЧЕСКАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ МЕТАЛЛОЦЕНОВЫХ ИНИЦИИРУЮЩИХ СИСТЕМ В КОМПЛЕКСНО-РАДИКАЛЬНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ СТИРОЛА МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

*А.У. Абдулгалимова, Н.Н. Сигаева, С.В. Колесов, Р.Х. Юмагулова,  
Ю.Б. Монаков*

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

В работах [1, 2] на основании кривых ММР полистирола, полученного радикальной полимеризацией в присутствии иницирующих систем металлоцен (MeЦ) – пероксид бензоила показано наличие двух типов центров роста цепи, изменяющих свою кинетическую активность в процессе полимеризации стирола. Поскольку спектрально была обнаружена способность ферроцена ( $Cp_2Fe$ ) и пероксида бензоила (ПБ) к образованию комплекса [3], предполагалось [1, 2], что образующийся комплекс способен координационно взаимодействовать с мономером и наряду с бензоилокисильным радикалом  $PhCOO\cdot$  инициировать полимеризацию. Очевидно, что соотношение между маршрутами свободно-радикального и координационно-радикального роста цепи будет значительным образом определяться условиями эксперимента – температурой процесса, способом инициирования, видом и содержанием комплексообразователя. В настоящей работе исследовано влияние температуры комплексно-ради-

кальной полимеризации стирола в присутствии некоторых MeЦ на молекулярные характеристики полимера и кинетическую неоднородность процесса.

В ходе полимеризации в изученном температурном интервале (30–75 °С) имеет место постоянный рост значений как  $M_w$ , так и  $M_n$ . Напротив, полидисперсность в процессе полимеризации уменьшается. Наибольшие величины  $M_n$  имеют образцы полистирола, полученные при температуре 30 °С, а наименьшие – при ТПМ = 75 °С.

Полидисперсность велика, особенно в начале процесса полимеризации. Это связано с полимодальным видом кривых ММР. Так, для полистирола, синтезированного на титаноценовой иницирующей системе кривые ММР бимодальны. Имеются два максимума: доминирующий максимум в высокомолекулярной области и второй, небольшой пик, отвечающий более низкомолекулярной фракции. При температуре полимеризации 60 °С второй пик проявляется в большей степени. В случае использования цирконоценовой и ферроценовой систем бимодальность кривых ММР образцов полистирола наблюдается не при всех температурах полимеризации. Для полистирола, полученного с использованием системы  $Cp_2ZrCl_2$  – ПБ при температуре 75 °С кривые ММР мономодальны. Мономодальность кривых ММР полистирола наблюдалась в случае полимеризации при температуре 60 °С с использованием системы  $Cp_2Fe$  – ПБ.

Изменения молекулярных характеристик полистирола, вероятно, связаны с влиянием температуры полимеризации на кинетическую неоднородность активных центров. Применение разработанного для ионно-координационной полимеризации метода математического анализа кривых ММР с использованием метода регуляризации А.Н. Тихонова [4, 5] позволило, решением обратных задач ММР, рассчитать распределение активных центров по кинетической неоднородности согласно [6, 7].

Полученные кривые распределения по кинетической неоднородности активных центров в большинстве случаев имеют два максимума, соответствующие двум типам активных центров. В случае использования цирконоценовой системы при температуре полимеризации 75 °С и при температуре 60 °С с использованием системы  $Cp_2Fe$  – ПБ имеет один пик.

Максимумы кривых распределения по кинетической неоднородности в процессе полимеризации не изменяют своего положения в ходе процесса полимеризации. На положения максимумов кривых распределения практически не оказывает влияния ни температура полимеризации, ни природа переходного металла в иницирующей системе. Таким образом, значения отношений констант скоростей реакций роста и обрыва цепи сохраняются постоянными для данного типа активных центров не зависимо от иницирующей системы и температуры полимеризации.

Однако в зависимости от температуры полимеризации происходит изменение площадей максимумов отдельных пиков кривых распределения по кинетической неоднородности инициирующей систем и соответствующих кинетической активности, проявляемой данным типом центров роста цепи. Это связано с изменениями их концентрации, проявляемой различным образом в зависимости от конверсии мономера, температуры полимеризации и используемой инициирующей системы.

Полученные закономерности интерпретируются в рамках представлений о координационно-радикальной полимеризации, т.е. участия в элементарных актах роста и ограничения цепей как свободных, так и комплексно-связанных радикалов роста, образующихся при взаимодействии с комплексообразователем. Роль комплексообразователя в данном случае играет металлоцен.

Таким образом, проведенные исследования показали, что процесс полимеризации протекает в большинстве случаев с участием двух типов активных центров. Температура полимеризации стирола оказывает влияние на проявление кинетической неоднородности активных центров исследованных инициирующих систем.

### Литература

1. Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Абдулгалимова А.У., Гарифуллина Р.Н., Прокудина Е.М., Спивак С.И., Будтов В.П., Монаков Ю.Б. //Высокомолек. соед. 2004. Т. 46 А, № 8. С. 784–789.
2. Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Прокудина Е.М., Никончук Е.Ю., Монаков Ю.Б. //Доклады АН. 2002. Т. 386, № 6. С. 785–788.
3. Liu Rixin, Zhou Xiohong, Wu Shikang //Acta Polymerica Sinica. 1994. № 3. P. 374. (Цит. по РЖХим. 1995. № 8. С. 208).
4. Сигаева Н.Н., Усманов Т.С., Будтов В.П., Спивак С.И. Монаков Ю.Б. // Высокомолек. соед. Б. 2000. Т. 42, № 1. С. 112–117.
5. Тихонов А.Н., Гончарский А.В., Степанов В.В., Ягола А.Г. Численные методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1990.
6. Тихонов А.Н., Арсенин В.Я. Методы решения некорректных задач. М.: Наука, 1986.

## ПОЛУЧЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ОЛИГОМЕРОВ ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА

*А.Ф. Агеева, Ю.С. Зилин, И.М. Борисов, Ю.Б. Монаков*

*Башкирский государственный университет, г. Уфа,  
Phchem@bsu.bashedu.ru*

Широкому применению поливинилового спирта (ПВС) в медицине способствуют отсутствие его токсичности и полная индифферентность по отношению к тканям живого организма. Достаточно перспективной областью применения ПВС представляется использование его модифицированных олигомеров в качестве матрицы при изготовлении лекарств пролонгированного действия.

Настоящая работа посвящена изучению окислительной деструкции поливинилового спирта в реакционных системах «ПВС + O<sub>3</sub> + O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O» и «ПВС + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O» с целью получения его модифицированных олигомеров. Исследования проводили при 70÷95 °С. Начальные концентрации ПВС в реакционных системах изменяли в диапазоне 0.5÷10 % масс., пероксида водорода – 0.6÷1.5 моль/л.

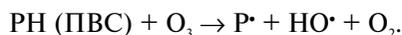
В условиях опытов происходит окислительная деструкция поливинилового спирта, которая сопровождается уменьшением вязкости реакционных растворов. При этом образуются СО<sub>2</sub> и олигомеры, содержащие карбонильные и карбоксильные группы.

Комплексное исследование кинетических закономерностей протекания процесса, изменения вязкостных характеристик растворов, влияния добавок соли металла переменной валентности (FeSO<sub>4</sub>) и динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилона Б), кинетики изменения интенсивности хемилюминесценции в видимой области спектра, продуктов реакции методом ИК-спектроскопии позволило предложить радикальный механизм окислительной деструкции и функционализации поливинилового спирта.

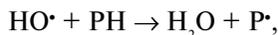
В реакционной системе «ПВС + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O» зарождение радикалов происходит при распаде пероксида водорода, катализируемого примесями металлов переменной валентности:



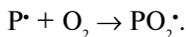
В системе «ПВС + O<sub>3</sub> + O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O» инициирование осуществляется при взаимодействии поливинилового спирта с озоном:



На стадии развития радикального процесса происходит гомолиз С Н-связей ПВХ



а также присоединение кислорода к образовавшимся углеродцентрированным радикалам



При деструкции радикалов  $\text{P}\cdot$  и  $\text{PO}_2\cdot$  образуются олигомерные продукты с группами  $>\text{C}=\text{O}$  (альдегиды и кетоны) и  $\text{COOH}$  (кислоты). Альдегиды окисляются далее до перкислот, при распаде которых происходит образование  $\text{CO}_2$  и кислых продуктов реакции.

Степень окислительной деструкции поливинилового спирта можно регулировать путем варьирования в реакционных системах «ПВС +  $\text{O}_3 + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$ » и «ПВС +  $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$ » начальных концентраций исходных реагентов, температуры и времени контакта.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке проекта ур.05.01.008 по научной программе Федерального агентства по образованию «Развитие научного потенциала высшей школы». Подпрограмма I. Фундаментальные исследования. Раздел 2 «Университеты России».

## СТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ СОПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ СТИРОЛ-N-ВИНИЛПИРРОЛИДОН И СТИРОЛ-4-ВИНИЛПИРИДИН НА СОСТОЯНИЕ ЛИПОСОМ

*М.С. Гусихина<sup>1</sup>, Ю.Д. Семчиков<sup>1</sup>, Н.Б. Мельникова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Нижегородский государственный университет им.Н.И.Лобачевского;*

<sup>2</sup> *Нижегородская государственная медицинская академия,  
г. Нижний Новгород, e-mail: melnikov@nntu.nnov.ru, melnikow@rol.ru*

Одним из требований, предъявляемым к липосомам, является их устойчивость. В этом плане особый интерес вызывают смешанные липид-полимерные системы, в которых образуются высокостабильные везикулярные структуры, защищенные полимером.

В настоящей работе изучалось влияние сополимеров Ст-НВПД и Ст-4ВП на состояние липосом.

Для выявления оптимальных условий получения липосом, нами исследовалось состояние смешанных липид-полимерных монослоев и тонких пленок различного состава. Методом АСМ установлено, что в области малых и сверхмалых добавок (0,01–0,1%) в лецитин образуются стабильные везикулярные структуры с однородной поверхностью, защищенной сополимером. Гидрофильность тонких пленок полимер-лецитин в данной области концентраций резко увеличивается ( $\Theta_a \approx 2-5$  град.), при этом зависимость  $\Theta_a = f(C_{\text{ВМС}})$  имеет экстремальный характер.

Анализ изотерм сжатия  $\pi = f(S_0)$  показывает увеличение эффективной молекулярной площади лецитина и уменьшение давления коллапса. Это свидетельствует о том, что макромолекулы сополимеров иммобилизуются монослоем лецитина. На это же указывают заметно меньшие величины поверхностного давления, отвечающего коллапсу мономолекулярного слоя лецитина при малых добавках сополимера.

Таким образом, иммобилизация сополимеров с гидрофобно-гидрофильными звеньями и, прежде всего, ионогенных сополимеров в би- и монослой лецитина обуславливает армирующий эффект, приводящий к увеличению агрегативной устойчивости везикул.

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИГНИНА В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ

*Л.С. Кочева<sup>1</sup>, М.Ф. Борисенков<sup>2</sup>, А.П. Карманов<sup>3</sup>, Ю.Б. Монаков<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> *Институт химии Коми НЦ УРО РАН,  
г.Сыктывкар, e-mail: kocheva-ls@chemkomisc.ru;*

<sup>2</sup> *Институт физиологии Коми НЦ УРО РАН,  
г.Сыктывкар, e-mail: borisenkov@physiol.komisc.ru;*

<sup>3</sup> *Сыктывкарский лесной институт,  
г. Сыктывкар, e-mail: aph.chemi@ksc.komisc.ru;*

<sup>4</sup> *Институт органической химии УНЦ РАН, г.Уфа, e-mail: monakov@anrb.ru*

Вместе с растительной пищей в организм человека попадает значительное количество лигнинов различного ботанического происхождения, поскольку лигнины, наряду с целлюлозой, гемицеллюлозами и пектинами, являются обязательной составной частью пищевых волокон. Содержание лигнина в пищевых волокнах некоторых продуктов питания дости-

гает 10 и более % (Дудкин М.С. и др., 1984). Однако роль и влияние лигнинов на здоровье человека остаются не изученными.

Нами проведены исследования и показана высокая сорбционная способность лигнинов (в отличие от гемицеллюлоз и целлюлозы), выделенных из травянистых растений семейства злаковых, в отношении половых стероидных гормонов, избыток которых, особенно в пожилом возрасте, является одним из основных патогенетических факторов в развитии опухолей репродуктивных органов человека. Для решения задачи выявления роли лигнина в механизмах гепато-энтеральной циркуляции половых стероидных гормонов проведено исследование трансформации лигнинов в пищеварительном тракте млекопитающих (овцы). Было проведено выделение и изучение лигнинов из различных кормов растительного происхождения. Разработана методика выделения лигнинов методом сольволитического гидролиза из рубца и продуктов метаболизма овец. Начаты исследования по разработке ферментативных методов получения лигнинных эктросорбентов. Впервые получены новые препараты модифицированных лигнинов с помощью гриба *Trichoderma viride*. На основании проведенных исследований выдвинута гипотеза о ключевой роли природных лигнинов в поддержании баланса половых гормонов в организме млекопитающих, что позволяет рекомендовать лигнины для использования в качестве основы препаратов профилактического и лечебного назначения.

Также одной из основных причин возникновения и развития злокачественных опухолей, согласно современным воззрениям, является неферментативное свободнорадикальное окисление живых клеток. Характерной особенностью макромолекул лигнинов является наличие фенольных групп нескольких типов с различной величиной рК, а также стабильных свободных феноксильных радикалов, обуславливающих наличие парамагнитных свойств. Это дает нам основание для предположения о том, что лигнины могут обладать антиоксидантными свойствами и являться эффективными геропротекторами.

Проведена серия экспериментов по изучению антиоксидантных свойств лигнинов в условиях *in vitro* в сравнении с известными синтетическими антиоксидантами и препаратами растительного происхождения. Для количественной оценки интегральной антиоксидантной активности лигнинов, выделенных из природного растительного сырья, использовали кулонометрический и хемилюминесцентный методы. Сравнительные исследования выявили высокую степень корреляции этих двух методов ( $r=+0,94$ ). Показано, что лигнины проявляют выраженную антиоксидантную активность, сравнимую с характеристиками известных синтетических антиоксидантов. Сделан вывод о существенном вкладе лигнинов в

общую антиоксидантную активность растительной пищи и перспективности разработок новых природных антиоксидантов на основе лигнинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 04-04-96022 и № 04-03-96029) и программы Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине».

## **ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ПОЛИ- И ОЛИГОСАХАРИДОВ НА ОСНОВЕ АРАБИНОГАЛАКТАНА СИБИРСКОЙ ЛИСТВЕННИЦЫ С 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ**

*Р.Х. Мударисова, Л.А. Бадькова, Т.Г. Толстикова, И.М. Борисов, Ю.Б. Монаков*

*Институт органической химии УНЦ РАН, г.Уфа, E-mail: monakov@anrb.ru;  
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН,  
г.Новосибирск*

Одним из способов создания более совершенных форм известных лекарственных веществ является модификация природных полисахаридов этими соединениями. Связь лекарственных веществ с высокомолекулярными соединениями обеспечивает пролонгированность действия и существенно понижает токсичность исходных препаратов. Водорастворимые олигомеры природных полисахаридов рассматриваются в настоящее время в качестве перспективного сырья для изготовления лекарственных препаратов пролонгированного действия. В связи с этим использование водорастворимых окисленных макромолекул и олигомеров арабиногалактана (АГ) в качестве полимерной матрицы при создании лекарственных препаратов является актуальным. Наличие широкого спектра биологической активности АГ позволяет ожидать в ряде случаев синергетического терапевтического эффекта при модификации АГ лекарственными веществами.

Целью данной работы явилось изучение комплексобразования АГ и его окисленных фракций, полученных в процессе окислительной деструкции АГ под действием перекиси водорода и кислорода воздуха, с 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК) и определение физиологической активности полученных комплексов. Комплексные соединения получали взаимодействием 5-АСК с АГ и его окисленными фракциями в воде при pH 7.

Структура полученных соединений была подтверждена данными элементного анализа, ИК-, УФ-спектроскопии. Максимальное содержание 5-АСК наблюдается в комплексных соединениях на основе олигомерной фракции, что обусловлено высоким содержанием функциональных групп в данной фракции. Было установлено, что комплексы на основе АГ и его окисленных фракций с 5-АСК относятся к малотоксичным соединениям. Противоязвенное действие комплексов изучали на модели «индометациновых язв», а их противовоспалительная активность определялась на модели «каррагенинового отека». Было показано, что все исследованные комплексы по противоязвенной активности превосходят исходные соединения в среднем в 2–7 раз (в зависимости от структуры). На модели каррагенинового воспаления комплекс на основе полимерной фракции проявляет активность аналогичную вольтарену. Таким образом, полученные данные показывают, что более высокая противоязвенная и противовоспалительная активность комплексов на основе окисленных фракций АГ скорее всего обусловлены их структурой и меньшей молекулярной массой.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда поддержки ведущих научных школ (грант НШ 728.2003.3.).

## **ПОЛУЧЕНИЕ ОЛИГОХИТОЗАНОВ В ПРИСУТСТВИИ ХИТОЗАНАЗ BACILLUS SP. 522 И G2-P**

*И.Р. Муллагалиев<sup>1</sup>, А.В. Широков<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Институт органической химии УНЦ РАН, г. Уфа, e-mail: mullagal@anrb.ru;*

<sup>2</sup> *Институт биологии УНЦ РАН, г. Уфа, e-mail: gleakt@anrb.ru*

Природный полисахарид хитин и его производное – хитозан в настоящее время приобретают все большее практическое значение. Также интерес представляют и их олигомеры, которые проявляют широкий спектр биологической активности в сочетании с нетоксичностью. Многочисленными исследованиями показано, что конкретная сфера применения в медицине и косметологии олигохитозанов зависит от молекулярной массы последних, которые, в свою очередь, определяются условиями деструкции и видом сырья.

Нами изучены закономерности изменения молекулярной массы хитозана под действием внеклеточных хитозанолитических комплексов фер-

ментов недавно выделенных бактерий рода *Bacillus* sp.522 и G2-P. Использовали хитозан с молекулярной массой 220 кДа и степенью деацетилирования 95%, полученный из панцырей краба дальневосточного.

Рассмотрено влияние на скорость и глубину деструкции разнообразных факторов: температуры реакции и выдержки ферментов, концентрации реагентов, pH среды, содержания солей одно- и двухвалентных металлов. Оказалось, что в обоих случаях температурный оптимум действия ферментов находится в интервале 50–60 °С. При более высоких температурах наблюдается дезактивация хитозаназ. Основное падение молекулярной массы хитозана происходит в начале процесса. Через 1 ч. деструкции при pH=5,5 с выходом 70–80% образуются олигохитозаны с средневязкостными молекулярными массами от 77 до 4 кДа при варьировании температуры среды от 25 до 55 °С. Через 90 мин для тех же условий имеем интервал молекулярных масс от 40 до 4 кДа и снижение выхода олигомеров до 50–60%.

Рассмотрена зависимость скорости и глубины деструкции при 45 °С в зависимости от времени предварительного выдерживания фермента в интервале 50–70 °С. Комплекс снижает свою активность на 10 и 50% в случае выдержки в течение 6 ч при 50 и 60 °С, и практически полностью дезактивируется через 2–3 ч экспозиции при 70 °С.

Изучение зависимости скорости деструкции от содержания ферментов или полисахарида в реакционной среде показало, что процесс ускоряется с повышением концентраций вышеуказанных компонентов, но имеет характер запределивания. Этот факт связывается с протеканием ферментолиза в диффузионной области. Скорость деструкции увеличивается с повышением pH среды вплоть до достижения рК хитозана. В более щелочной среде ферментолиз замедляется как за счет снижения активности ферментов, так и выделения полисахарида в гетерогенную фазу.

Необычной оказалась незначительная зависимость скорости ферментолиза от добавок соли одновалентного металла (NaCl). Лишь при концентрациях NaCl, приближающихся к 1 моль/л, становится заметной некоторое замедление скорости деструкции, что связывается с экспериментально показанным сворачиванием цепей хитозана. Когда в реакционную среду вводится соль двухвалентного металла (CaCl<sub>2</sub>) то заметное снижение активности фермента наблюдается уже при концентрации 0,4 моль/л.

Во всех случаях степени деацетилирования олигомеров не отличаются от таковой для исходного хитозана, что косвенно указывает на случайный характер ферментолиза. Эффективные константы скорости деструкции близки с таковыми для процесса дегградации хитозана под действием перекиси водорода при сравнимых условиях, но процесс ферментолиза характеризуется меньшими энергиями активации.

Подобраны оптимальные условия получения олигохитозанов с желаемой молекулярной массой и их очистки от остатков ферментов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда поддержки ведущих научных школ (грант НШ-728.2003.3)

**СИНТЕЗ БИОСОВМЕСТИМЫХ СОРБЕНТОВ  
ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ,  
МОДИФИЦИРОВАННЫХ ХИМИЧЕСКИ СВЯЗАННЫМ  
НАНОРАЗМЕРНЫМ СЛОЕМ ФТОРПОЛИМЕРА**

*М.Р. Муйдинов*

*Институт проблем химической физики РАН, г. Черноголовка,  
e-mail: papin@icp.ac.ru*

Разработан оригинальный метод синтеза нового поколения фторполимерсодержащих био- и гемосовместимых сорбентов медицинского назначения, обладающих уникальным комплексом ценных свойств. Последующая модификация такого «базового» сорбента позволяет тонко регулировать и управлять процессом модификации и в результате синтезировать высокоселективные сорбционные материалы с заданными свойствами. Проблема селективности решается путем химической привязки к поверхности фторполимерсодержащих сорбентов альбумина, иммуноглобулинов и других белков, избирательно захватывающих токсичные соединения в крови. Предлагаемый подход не имеет аналогов в мире. Метод позволяет целенаправленно управлять процессами полимеризации фтормономеров на поверхности пористых высокодисперсных матриц для придания им заданных свойств. Подобный подход универсален, т.е. может быть использован для модифицирования материалов разной природы. Технологическим преимуществом разработанного метода является его экологическая чистота, так как в производственных условиях не требуются органические растворители, технологическая вода, практически исключаются газовые выбросы.

В настоящее время в лабораторных условиях синтезированы некоторые образцы таких селективных гемосорбентов. Изготовленные сорбенты одновременно биосовместимы и селективны, не дают запыления и не разрушают клетки крови. Фторполимерное покрытие является также хоро-

шей основой для привязки белковых структур с целью создания селективного иммуносорбента.

Модифицированные фторполимерами сорбенты оказались весьма эффективными для извлечения разнообразных классов биологически активных веществ из крови, мочи, желчи и экстрактов различных органов. Существенными преимуществами фторполимерсодержащих сорбентов (по сравнению с известными на сегодняшний день коммерческими сорбентами) являются:

- практически полная десорбция биологически активных веществ с сорбента для дальнейшего анализа, энзимодиагностики;
- быстрота и чистота выделяемых объектов;
- высокая емкость;
- легкость регенерации;
- возможность многократного использования сорбента без потерь их исходных свойств.

Поверхность носителя синтезированных сорбентов становится олеофобно-гидрофобной, т.е. плохо смачивается как полярными, так и неполярными жидкостями. Это приводит к тому, что при хроматографическом разделении модифицированным сорбентом на его поверхности слабо адсорбируются как гидрофильные, так и гидрофобные молекулы, что особенно важно при разделении макромолекул биологически активных веществ. Создание на поверхности неорганической основы сплошного фторполимерного покрытия дает возможность объединить в одном композиционном материале жесткость, механическую прочность и контролируемую пористость твердой неорганической основы с хемостойкостью, биосовместимостью и специфическими адсорбционными свойствами фторполимеров.

## **БИОТРАНСФОРМАЦИЯ БЕТУЛИНА В ПРИСУТСТВИИ ГЛЮКОЗЫ**

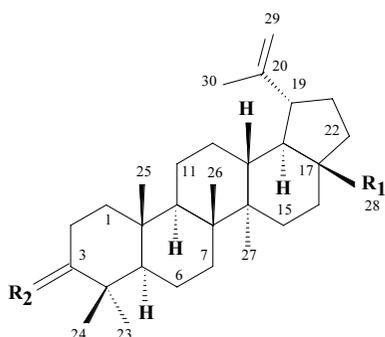
*Л.Я. Калимуллина, Е.А. Семенова, Н.И. Петухова, Ф.З. Галин, В.В. Зорин*

*Уфимский государственный нефтяной технический университет, г. Уфа,  
e-mail: bio@rusoil.net*

Микробиологическая трансформация бетулиновой кислоты (1)- перспективного противоракового средства, вызывающего апоптоз опухолевых клеток, может привести к образованию продуктов с более высокой

цитотоксической активностью. В частности, при трансформации оксикислоты **1** с помощью бактерий рода *Bacillus* образуются ее гидроксильные производные, которые проявляют в 3–20 раз более высокую противоопухолевую активность по отношению к клеткам меланомы человека, чем исходное соединение. Однако описанные в литературе штаммы образуют продукты трансформации оксикислоты **1** с низким выходом (не более 3–9%), что ограничивает их применение в препаративных целях.

Вместе с тем использование биокаталитических методов для получения труднодоступных производных оксикислоты **1** может быть экономически целесообразным при наличии эффективных микроорганизмов-трансформаторов. В этом аспекте особое внимание заслуживают микроорганизмы, которые могут осуществлять политрансформацию бетулина (**2**), более доступного природного тритерпеноида, с образованием в качестве промежуточного продукта трансформации оксикислоты **1**.



соединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>1</b>	COOH	H, β-OH
<b>2</b>	CH <sub>2</sub> OH	H, β-OH
<b>3</b>	COOH	O

Для трансформации был выбран штамм НХП-11, выделенный ранее нами из загрязненной нефтепродуктами почвы. При исследовании роста этого микроорганизма на средах, содержащих в качестве единственного источника углерода и энергии индивидуальные алканы и смесь углеводородов (нефть), выявлена высокая способность ассимилировать эти субстраты. Это свидетельствует о наличии у данного штамма монооксигеназ, ответственных за гидроксильрование углеводородов.

Установлено, что в фосфатном буфере (рН 7,0–7,2) покоящиеся клетки штамма НХП-11 осуществляют политрансформацию диола **2** с образованием 7 конечных продуктов. Среди них не обнаружена бетулоновая кислота (**3**).

Показано, что при наличии в среде двух субстратов – ростового (глюкозы) и трансформируемого (диола **2**), клетки этого микроорганизма трансформируют последний с накоплением в значительных количествах продукта **Φ** ( $R_f = 0,4$ ). Другие продукты, выявленные при трансформации диола **2** в фосфатном буфере, не обнаружены.

При трансформации диола **2** в ростовых условиях глюкоза не вызывает катаболитную репрессию синтеза ферментов, ответственных за образование продукта **Ф**.

Было обнаружено, что штамм НХП-11 сохраняет региоселективные свойства и в ростовой среде.

## **ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СИНТОНОВ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ И БИОПАВ С ПОМОЩЬЮ МИКРООРГАНИЗМОВ**

***Е.В. Комлева, Н.И. Петухова, В.В. Зорин***

*Уфимский государственный нефтяной технический университет г. Уфа,  
e-mail: bio@rusoil.net*

Для получения высокочистых энантиомеров, являющихся предшественниками в синтезе ряда лекарственных препаратов, феромонов насекомых, витаминов и антибиотиков разработаны высокоселективные биокатализаторы на основе штаммов *Rhodococcus sp.* 18-19, *Arthrobacter sp.* 27-10, *Pichia sp.* 80-11, *Metschnikowia sp.* 84-13.

Актуальным является поиск способов интенсификации энантиоселективного восстановления прохиральных предшественников путем увеличения активности и селективности действия ферментных систем, увеличения скорости роста микроорганизмов-биокатализаторов. С этой целью нами использовалась трис-(2-оксиэтил)-аммониевая соль орто-крезоксисульфоновой кислоты (крезацин) – известный биостимулятор роста дрожжей и некоторых бактерий.

Исследование влияния крезацина на рост бактерий *Arthrobacter sp.* 27-10 и *Rhodococcus sp.* 18-19 показало, что данное соединение вызывает незначительное увеличение удельной скорости роста (7% и 9% соответственно) в интервале концентраций  $1 \times 10^{-4}$ – $1 \times 10^{-3}$  % от веса среды.

Внесение крезацина в ростовую среду дрожжей *Metschnikowia sp.* 84-13, осуществляющих трансформацию этилацетоацетата в оптически активный этил-3-оксибутират, не привело к заметному изменению удельной скорости роста. Оптическая чистота конечного продукта трансформации – (R)-(+)-этил-3-оксибутирата осталась на прежнем уровне (94–96 %).

Было обнаружено существенное стимулирующее действие крезацина в отношении дрожжей *Pichia sp.* 80-11. Добавление в ростовую среду крезацина в количестве  $1 \times 10^{-3}$ – $1 \times 10^{-2}$  % привело к увеличению удельной скорости роста на 38 %. При этом не обнаружено заметного влияния крезацина на выход целевого продукта, скорость синтеза и время трансформации этилацетоацетата в (S)-(+)-этил-3-оксибутират. Оптическая чистота получаемых энантиомеров с помощью биомассы, выращенной как в присутствии крезацина, так и в его отсутствии оставалась практически одинакова и составляла 94–96 %.

Ранее было установлено, что культура У-341 в процессе роста выделяет в культуральную жидкость поверхностно-активные вещества, обладающие способностью образовывать устойчивые эмульсии органических веществ в воде. БиоПАВ широко используются в медицине и фармакологии, в частности при приготовлении жировых эмульсий для парэнтерального введения, фторуглекислых заменителей крови (декастран, поллунан), нормализации процессов пищеварения, связанных с дефицитом в кишечнике поверхностно-активных желчных кислот.

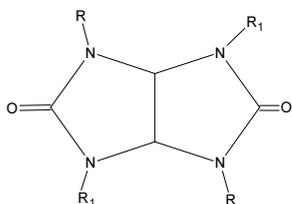
Была изучена возможность использования крезацина для интенсификации процесса синтеза биоПАВ клетками штамма У-341. Показано, что при введении крезацина в питательную среду в процессе культивирования У-341 незначительно увеличивается удельная скорость роста культуры, при этом возрастает содержание белка в культуральной жидкости, а количество веществ, обладающих поверхностной и эмульгирующей активностью практически не изменяется.

## **БИОТРАНСФОРМАЦИЯ НОВЫХ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ**

*А.А. Прокопов, А.С. Берлянд*

*Московский государственный медико-стоматологический университет,  
г. Москва, e-mail: PRAL@mail.ru*

Исследования и разработки новых психофармакологических средств ведутся как в направлении химической модификации известных препаратов, так и в новых классах соединений, для которых психотропная активность устанавливается впервые. Так, сравнительно недавно психотропное действие было обнаружено у производных бициклических бисмочевин:



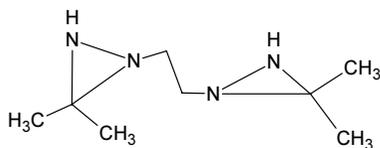
R = R<sub>1</sub> = Me      Мебикар, I

R = Me, R<sub>1</sub> = Et      Альбикар, II

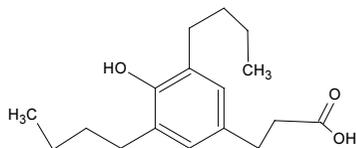
R = R<sub>1</sub> = Et      Бикарэт, III

В этом ряду I — используется в медицинской практике, а II и III, у которых выявлена транквилизирующая и антидепрессантная активность, проходят доклинические испытания, в рамках которых определяется их экспериментальная фармакокинетика. Неотъемлемой частью этой фазы исследований является изучение биотрансформации новых лекарственных средств, что позволяет, в частности, приблизиться к пониманию механизма биологического действия или выбрать направление для нового поиска. Как нами установлено в опытах на крысах, в отличие от неметаболизирующего I, соединения II и III подвергаются активной биотрансформации, причём в сумме метаболитов количество неизменённых препаратов составляет соответственно 90,4 и 24,5%. Первичные превращения II и III в организме однотипны: гидроксирование метиленового звена этильной группы, приводящее к образованию диастереомеров. Для III существует второй этап биотрансформации: N-деэтилирование α-гидроксипроизводных интермедиатов и образование метаболита с m/z 226, содержание которого в сумме метаболитов III достигает 53,6%. Образовавшееся триэтильное производное претерпевает дальнейшее гидроксирование этильной группы в α-положении к атому азота с последующим N-ацетилированием этого соединения.

Родственная фармакологическая активность обнаружена в своеобразном классе химических соединений — бисдизазиридинах; наиболее ярко выражена она у тетрамезина (IV), который также можно отнести к антидепрессантам-седатикам. Тот факт, что (IV) проявляет центральное серотонинпозитивное действие и не влияет на периферические холинореактивные системы, выводит препарат из группы типичных антидепрессантов-ингибиторов MAO и позволяет считать его антидепрессантом нового типа.



Тетрамезин, IV



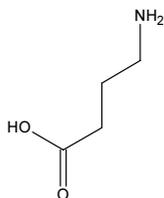
Фенозан-кислота, V

Как нами установлено в опытах на крысах и собаках, в неизменённом виде IV экскретируется в количестве не более 5,2% от его всосавшегося количества, значительная часть препарата метаболизирует. Как при пероральном, так и при внутримышечном введении IV выводится в виде двух метаболитов, один из которых – 1-(β-аминоэтил)-3,3-диметилдиазиридин; структуру второго выделенного метаболита, для которого на основании фрагментации под электронным ударом также приписывается диазиридиновая основа, однозначно описать пока не удалось. Исходя из того, что основные пути биотрансформации тетрамезина у крыс и собак идентичны; можно предположить, что и в организме человека также будет образовываться 1-(α-аминоэтил)-3,3-диметилдиазиридин как основной метаболит тетрамезина.

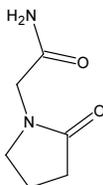
Нейрометаболическим эффектам психотропных препаратов нередко сопутствует их антиоксидантное действие. В ИХФ РАН синтезирован ряд новых биологически активных веществ, по своей структуре относящихся к пространственно-затруднённым фенолам и проявляющих выраженные свойства антиоксидантов. Среди них по специфической фармакологической активности и безопасности применения в качестве потенциального препарата наибольший интерес представляет фенозан-кислота (V), она обладает всеми свойствами классических биоантиоксидантов, в том числе и высокой мембранотропностью при высокой антиокислительной активности и весьма малой токсичности.

В опытах на кроликах нами выявлено, что в организме животных V подвергается окислительной биотрансформации, которая происходит в направлении образования хиноидных структур и дегидрирования остатка пропионовой кислоты, что приводит к 2,6-ди-*трет*-бутил-*п*-бензохинону и метиловому эфиру 4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилфенилкоричной кислоты соответственно.

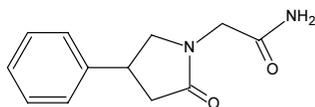
Определённая область спектра препаратов с психотропной активностью принадлежит ноотропам, они оказывают активизирующее влияние на интегральные механизмы мозга, улучшают память и умственную деятельность, повышают устойчивость мозга к агрессивным воздействиям, облегчают кортико-субкортикальные связи. Считается, что специфическая активность этой группы препаратов связана с наличием структурного сходства их молекул с ГАМК и близостью их электронной топографии. Среди ноотропов наибольшее применение получил пирацетам (VI), но значительно более высокую активность показывает новое циклическое производное ГАМК – фенотропил (VII), который в то же время проявляет себя как психостимулятор и стресс-протектор.



ГАМК



Пирацетам, VI



Фенотропил, VII

При изучении доклинической фармакокинетики VII нами исследовался метаболизм препарата в опытах на крысах и кроликах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в организме животных VII не метаболизируется и экскретируется в неизменённом виде. Это свойство объединяет оба ноотропных препарата, несмотря на определённые различия в их кислотно-основных свойствах, и большую липофильность VII.

Таким образом, полученные данные по биотрансформации новых потенциальных лекарственных препаратов — альбикара, бикарэта, тетрамекина, фенозан-кислоты, фенотропила — окажутся полезными при разработке их лекарственных форм, а также при определении оптимальных режимов их дозирования при клинических испытаниях.

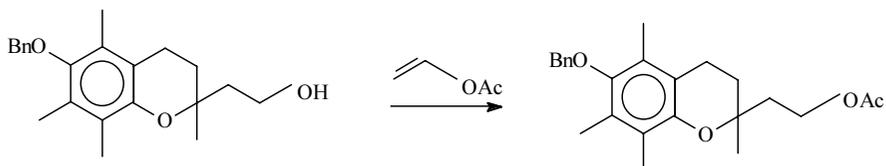
## ИНТЕНСИФИКАЦИЯ БИОКАТАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СИНТОНОВ $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА

*И.И. Хабибуллина, Е.В. Сучкова, Н.И. Петухова, В.В. Зорин*

*Уфимский государственный нефтяной технический университет, г. Уфа,  
e-mail: bio@rusoil.net*

$\alpha$ -Токоферол является синтетическим аналогом витамина E, являющегося природным антиоксидантом. Витамин E участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, в тканевом дыхании и других важнейших процессах клеточного метаболизма. Антиокислительные свойства  $\alpha$ -токоферола широко используются в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, глазных болезней, для уменьшения побочных реакций при лечении химиотерапевтическими препаратами и др. Важнейшими блоками синтетических аналогов витамина E, являются оптически активные производные тетраметилхромана.

Ранее нами на стадии скрининга был найден штамм 77-32, катализирующий ацилирование хроманилэтанола винилацетатом в хроманилэтилацетат с 50% конверсией, в течение 72-х часов, что свидетельствует о наличии у данного биокатализатора энантиоселективных ферментов, катализирующих превращение одного из энантиомеров.



Были изучены различные подходы к интенсификации процесса ацилирования данным штаммом. В частности, изучалась возможность индукции биосинтеза внутриклеточных карбоксилэстераз. Для этого было исследовано влияние этилацетата и изопропанола на стадии наращивания биомассы на активность биокатализатора. Было установлено, что на среде (панкреатический гидролизат рыбной муки) с изопропанолом активность биокатализатора увеличивается в 2 раза, а на среде с этилацетатом — в 1,3 раза. Полученные результаты свидетельствуют в пользу осуществления индукции биосинтеза внутриклеточных карбоксилэстераз у штамма 77-32 под действием изопропанола и этилацетата.

При исследовании возможности интенсификации процесса ацилирования путем обработки биомассы различными органическими растворителями было найдено, что в результате обезвоживания клеток штамма 77-32 ацетоном каталитическая активность биомассы возрастает в 3 раза. При предварительной обработке этой биомассы поверхностно-активным твином 80 с последующей обработкой ацетоном активность биокатализатора возрастает в 7 раз.

Было установлено, что используемые методы интенсификации процесса ацилирования не снижают энантиоселективность биокатализатора в процессе ацилирования хроманилэтанола винилацетатом.

## **РАЗДЕЛ 5**

### **КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ СТРУКТУРНЫХ ОСНОВ АКТИВНОСТИ БАВ**

#### **КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ С ИНТЕГРАЗОЙ ВИРУСА СПИДА**

*Г.Н. Лихацкая<sup>1</sup>, А.С. Бородина<sup>1</sup>, Е.В. Трифонов<sup>2</sup>, Е.А. Нурминский<sup>2</sup>,  
М.М. Анисимов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН,  
г. Владивосток, e-mail:galin@piboc.dvo.ru;

<sup>2</sup> Институт автоматики и процессов управления ДВО РАН,  
г. Владивосток, e-mail:nurmi@dvo.ru

Бетулиновая кислота и ее производные проявляют широкий спектр медико-биологического действия, включающий противовоспалительную, противоопухолевую и противовирусную активности. Исходным сырьем для получения этих соединений является бетулин, получаемый из отходов деревоперерабатывающей промышленности. В настоящее время на основе бетулиновой кислоты разрабатываются новые противоопухолевые и противовирусные препараты. Молекулярные механизмы действия бетулиновой кислоты и ее производных изучены недостаточно. Возможными терапевтическими мишенями при действии бетулиновой кислоты и ее производных на клетки, зараженные вирусом СПИДа (HIV-1), являются вирусные белки: протеаза, обратная транскриптаза и интеграза HIV-1. Структуры комплексов тритерпеноидов с вирусными белками HIV-1 экспериментально не уста-

новлены. Использование методов компьютерного моделирования позволяет проводить теоретическое исследование взаимодействия соединений бетулинового ряда с белками вируса HIV-1 для выяснения механизма действия потенциальных лекарственных препаратов на молекулярном уровне.

Интеграза вируса HIV-1 – фермент с молекулярной массой 32 Kda, который необходим для внедрения вирусного генома в геном клетки-хозяина. Определены кристаллические структуры каталитического домена интегразы HIV-1 и его комплексов с ингибиторами. Показано, что функционально активной формой фермента является олигомер. Целью данной работы являлось теоретическое изучение взаимодействия соединений бетулинового ряда с каталитическим кором интегразы HIV-1 в мономерной и димерной форме. Определение потенциальных сайтов связывания тритерпеноидов с интегразой, перспективной терапевтической мишенью для создания лекарственных препаратов, с использованием методов молекулярного докинга.

Пространственная структура диацетата бетулиновой кислоты получена из Кембриджской базы рентгеноструктурных данных для низкомолекулярных соединений (CCDC код **CUBYAZ**) и использовалась в качестве исходной структуры при моделировании структуры бетулиновой кислоты и ее производных с помощью программы **MOE** ([www.chemcomp.com](http://www.chemcomp.com)). Теоретическое изучение комплексообразования бетулиновой кислоты и ее производных с вирусным белком проводили с помощью программы молекулярного докинга **GRAMM** с параметрами докинга низкого и высокого разрешения. Пространственные структуры мономера и димера каталитического домена интегразы HIV-1 (код **PDB 1ITG**) и димера каталитического домена вместе с ДНК-связывающим доменом (код **PDB 1EX4**) получены из базы данных пространственных структур белков (**PDB**; [www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)). Расчеты проводились на межведомственном суперкомпьютерном центре ДВО РАН с использованием телекоммуникационной сети ДВО РАН.

Теоретически предсказаны структуры комплексов каталитического домена интегразы HIV-1 и димера каталитического домена вместе с ДНК-связывающим доменом с соединениями бетулинового ряда. Показано, что бетулиновая кислота имеет 3 сайта связывания с мономером каталитического домена. Первый сайт расположен вблизи активного центра фермента, а два других сайта расположены в области межмономерного контакта димера. Обнаружено, что комплекс бетулиновой кислоты с димером каталитического домена вместе с ДНК-связывающим доменом имеет сайт связывания с С-концевым доменом интегразы. Полученные данные свидетельствуют о перспективности создания новых эффективных ингибиторов интегразы HIV-1 на основе соединений бетулинового ряда. Работа частично поддержана грантом ДВО РАН 05-III-A-05-069 и грантом РФФИ № 03-04-49521.

# ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА ГИАЛУРОНИДАЗЫ *BOS TAURUS* И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ЕЕ КОМПЛЕКСОВ С НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ ЛИГАНДАМИ

*Г.Н. Лихацкая*<sup>1</sup>, *А.С. Бородина*<sup>1</sup>, *Е.В. Трифонов*<sup>2</sup>, *Е.А. Нурминский*<sup>2</sup>,  
*А.В. Максименко*<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН,  
г. Владивосток, e-mail:galin@piboc.dvo.ru;

<sup>2</sup> Институт автоматики и процессов управления ДВО РАН, г. Владивосток,  
e-mail:nurmi@dvo.ru;

<sup>3</sup> Институт экспериментальной кардиологии РКНПК МЗСР РФ, г. Москва,  
e-mail:alexmak@cardio.ru

Гиалуронидазы – это ферменты, которые специфично расщепляют внутренние  $\beta$ -1,4-гликозидные связи между **GlcNAc** и **GlcA** гиалуроновой кислоты, а также могут осуществлять реакцию трансгликозилирования. Гиалуронидазы были обнаружены в тканях и лизосомах млекопитающих, а также в яде пчел, ос, змей и скорпионов. Эти ферменты вовлечены во многие пато- и физиологические процессы, такие как оплодотворение, опухолевый рост и метастазирование.

Гиалуронидаза быка (*Bos taurus*) – фермент (**ЕС 3.2.1.35**) под коммерческим названием «Лидаза», разрешен для клинического использования при лечении некоторых заболеваний. В настоящее время на его основе разрабатываются новые препараты для лечения инфаркта миокарда, и ведется поиск способов модификации гиалуронидаз для стабилизации их активности *in vivo* и *in vitro*. Пространственная структура тестикулярной гиалуронидазы быка (**БТГ**) экспериментально не установлена. Аминокислотная последовательность гиалуронидазы быка получена из базы данных белковых структур **SWISS-PROT** (код **SWISS-PROT Q7YS45**). Выравнивание аминокислотных последовательностей гиалуронидазы **БТГ** и ее прототипа выполняли с помощью модуля **CLUSTAL** с параметрами **BLSUM62** в составе программы **MOE** и вручную программой **SPDBV**. Анализ аминокислотной последовательности **БТГ** показал, что идентичность аминокислотных остатков **БТГ** и гиалуронидазы из яда пчелы (**ПГ**) составляет 32,7%. Методом сравнительного моделирования при помощи программ **MOE**, **SPDBV** и сервера **SWISS-MODEL** получена пространственная структура фрагмента 53-373 гиалуронидазы **БТГ** с использованием в качестве прототипа кристаллической структуры гиалуронидазы из яда пчелы (**PDB** код **1FCU**). Качество полученной теоретической модели было проверено на сервере программой **WHATCHECK** и с помощью программ

**МОЕ** и **MOLMOL**. Элементы вторичной структуры гиалуронидазы БТГ были определены с помощью программы **MOLMOL**. Анализ контактов в молекулах гиалуронидаз проведен с помощью программ **МОЕ** и **SPDBV**. Визуализацию молекул гиалуронидаз проводили с помощью программы **RASMOL**. Сравнение теоретической модели БТГ и кристаллической структуры гиалуронидазы пчелы с помощью программы **МОЕ** показало, что величина **RSMD** для всех  $C\alpha$ -атомов составляет 1,05 Å. Для 93  $C\alpha$ -атомов БТГ, включающих активный центр фермента, величина **RSMD** составила 0,12Å, что подтверждает консерватизм в строении участка активного центра различных гиалуронидаз. Определено содержание элементов вторичной структуры в молекуле БТГ по ее пространственной структуре:  $\alpha$ -спираль 39,6%;  $\alpha$ -спираль 3,10 6,8%;  $\beta$ -структура 10,3% и неупорядоченная структура 43,6%.

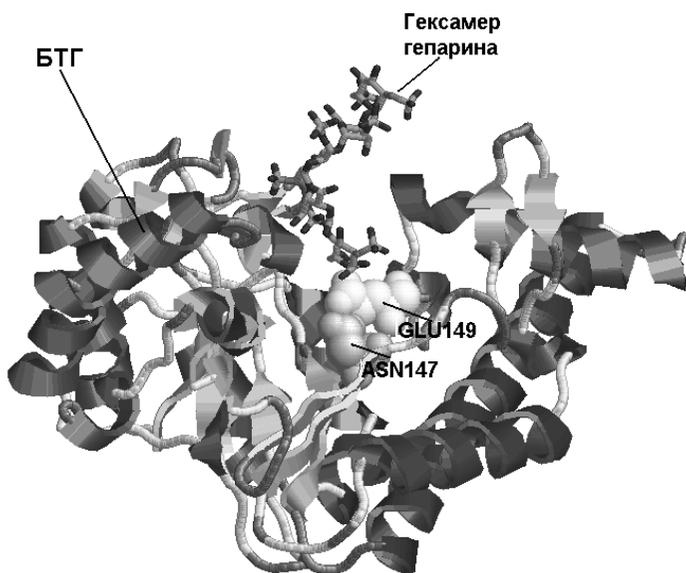


Рис. 1. Пространственная структура комплекса гиалуронидазы быка БТГ и гексамера гепарина, рассчитанная программой **GRAMM** (Рисунок получен с помощью программы **RASMOL**)

Теоретическое изучение структуры комплексов гиалуронидаз БТГ и ПГ с низкомолекулярными лигандами проводили с помощью программы **GRAMM** при различных параметрах докинга. Расчеты проводились на межведомственном суперкомпьютерном центре с использованием теле-

коммуникационной сети ДВО совместно с лабораторией суперкомпьютерных вычислений ИАПУ ДВО РАН. Пространственные структуры низкомолекулярных лигандов: гексамера гепарина, димера хондроэтин сульфата, тетрамера гиалуроновой кислоты и комплекса гиалуронидазы пчелы с тетрамером гиалуроновой кислотой получены из базы PDB (коды PDB **1LXM**, **1OJM** и **1FCQ** соответственно).

Сравнение структуры экспериментального и теоретического комплексов гиалуронидазы пчелы с гиалуроновой кислотой показало, что программа **GRAMM** правильно предсказывает структуру комплекса. Анализ рассчитанных структур комплексов БТГ с низкомолекулярными лигандами показал, что они взаимодействуют с активным центром фермента в области каталитической пары **ASN147...GLU149** (соответствующие аминокислотные остатки гиалуронидазы пчелы **ASN143...GLU145**).

Проведен анализ контактов исследуемых лигандов с аминокислотными остатками гиалуронидазы **БТГ**. Полученные данные создают основу для выяснения на молекулярном уровне возможных механизмов стабилизации фермента и регуляции его активности.

Работа поддержана грантом ДВО РАН 05-III-A-05-069.

## РАЗДЕЛ 6

### ФАРМАКОЛОГИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

#### ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА

*С.М. Алдошин, Н.А. Санина, Н.П. Коновалова, Т.Е. Сашенкова.*

*Институт проблем химической физики РАН, г. Черноголовка,  
E-mail: sanina@icp.ac.ru*

Одним из биологических эффектов эндогенного NO является образование динитрозильных комплексов (ДНКЖ), которые, наряду с нитрозо-тиолами: цистеин-тиолом, глутатион-тиолом и их производными, являются природными «депо» монооксида азота и обнаружены во всех формах жизни: в клетках бактерий, растений и млекопитающих. Эти данные послужили основанием для разработки методов получения синтетических аналогов ДНКЖ и экспериментального изучения их противоопухолевой активности как нового класса NO-доноров.

В работе исследованы антиметастатическая и хемосенсибилизирующая активность препаратов моноядерных динитрозильных комплексов железа:  $[\text{Fe}(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4]^{2-}$  (ТНКЖ) (рис.1) и  $[\text{Fe}(\text{S}_2\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_6)(\text{NO})_2] \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  (ТРИАЗ) (рис.2).

Результаты исследования антиметастатического эффекта ТНКЖ на трех экспериментальных моделях (меланома В16, LL-карцинома, АКА-TOL) показали, что препарат ингибирует развитие метастатического процесса. Так, индексы ингибирования метастазов составляют соответственно 47,0; 63,0 и 40,0 %.

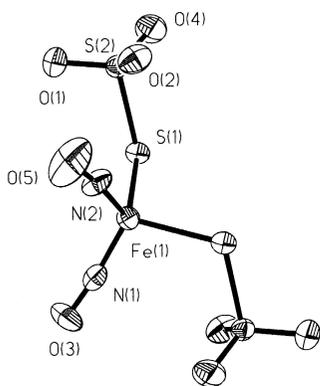


Рис.1

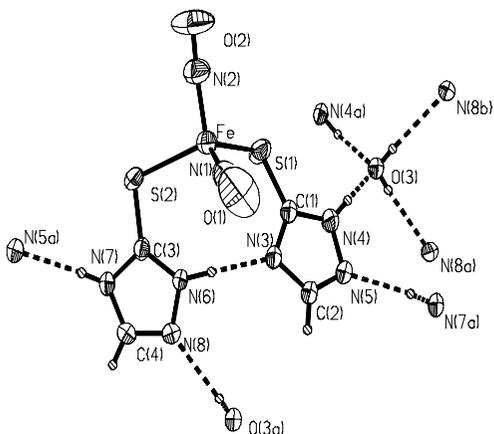


Рис.2

Известно, что доноры NO проявляют иммуномодулирующую активность. Подтверждением этого могут служить данные, полученные при до-трансплантационном введении ТНКЖ. При десятикратном введении препарата нормальным животным до трансплантации метастазирующей опухоли (LL-карцинома) число метастазов в два раза меньше, чем в контроле (10 и 20 соответственно).

Одной из серьезных проблем современной химиотерапии опухолей является необходимость введения высоких, вызывающих побочные эффекты, доз цитостатиков. В этом плане несомненный интерес представляют NO-доноры, т.к. они способны повышать чувствительность опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям и таким образом появляется возможность вводить пониженные дозы противоопухолевых препаратов при сохранении их активности.

Совместное введение ТНКЖ с цисплатином в низкой, малоэффективной дозе мышам с лейкемией Р-388, приводит к выживанию 100% опытных животных. Аналогичные результаты были получены при добавлении ТНКЖ к адриабластину. Выраженный эффект хемосенсибилизации был получен также с препаратом ТРИАЗ. Введение низких, субтерапевтических доз одного циклофосфана животным с лейкемией Р388 было неэффективным. Добавление препарата ТРИАЗ приводило к излечению 75% животных. Это, по-видимому, связано с тем, что ТРИАЗ обладает меньшей, чем ТНКЖ, NO-донирующей способностью: 1 моль ТРИАЗ генерирует 0.1133 моль NO (для ТНКЖ – 0.1514 моль NO).

Эти эффекты хемосенсибилизации объясняются иммуномодулирующим, проапоптотическим действием NO, генерируемым комплексами,

способностью снижать гипоксию в опухолях и содержание глутатиона в опухолевых клетках.

Таким образом, моноядерные динитрозильные комплексы ТНКЖ и ТРИАЗ можно рассматривать как эффективные модуляторы противоопухолевой химиотерапии, которые могут быть использованы в качестве адьювантных средств при применении цитостатиков.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 04-03-08108)

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКОГО ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЯ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР**

*Т.Г. Бояковская, Л.П. Ларионов, Т.Г. Хонина, М.С. Валова, А.П. Дербеева*

*Уральская государственная медицинская академия, Институт  
органического синтеза УрО РАН, г. Екатеринбург,  
e-mail: T02011976@yandex.ru*

В Институте органического синтеза УрО РАН был разработан способ синтеза кремнийорганических глицерогидрогелей (КГГ-гелей), состав которых отвечает формуле  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$ , где  $3 \leq x \leq 10$ ,  $20 \leq y \leq 40$ , в присутствии 0,1–0,6% гелеобразующих добавок – электролитов (соляная кислота, хлорид натрия и др.). КГГ-гели обладают комплексом положительных свойств, присущих различным мазевым основам.

Кремний является эссенциальным элементом для нормального функционирования организма человека. Соединения кремния необходимы для развития эпителиальных и соединительных тканей, способствуют биосинтезу коллагена, играют существенную роль в метаболических процессах. Ряд исследователей показали, что кремний участвует в обмене липидов, способствует нормализации уровня холестерина и функции эндотелия кровеносных сосудов, препятствует развитию атеросклеротических бляшек.

Нарушение липидного обмена требует, как правило, постоянного приема пероральных гиполипидемических препаратов, что не очень удобно для больного и может способствовать обострению сопутствующих заболеваний.

Учитывая эти данные, после изучения острой и хронической токсичности мы исследовали транскутанную активность КГГ-геля. Для проведе-

ния эксперимента была использована методика с применением пробирок и стеклянных цилиндров разного диаметра с биологической мембраной между ними, представленной кожей лягушки. В качестве транскутанных проводников были исследованы следующие вещества: ДМСО, тизоль (гелевая форма глицеросольватов титана), КГГ-гель, субстанции для получения КГГ-геля и тизоля (соответствующие глицераты кремния и титана). В качестве пенетрирующего лекарственного средства использовали диклофенак натрия. Установлено, что транскутанная активность КГГ-геля по отношению к диклофенаку натрия сравнима с активностью ДМСО и превышает таковую для соединений титана.

Учитывая высокую транскутанную активность КГГ-геля и участие кремния в метаболизме липидов, нас заинтересовал вопрос влияния синтезированного соединения на уровень липидов и печеночных ферментов.

Исследование проводилось на 30 белых крысах массой от 240 до 300 г, которые были разделены на три группы. Крысам первой группы вводили 1,5 мл 50% КГГ-геля внутрижелудочно. Крысам второй группы смазывали хвосты КГГ-гелем. Третья группа была контрольной. Введение и смазывание проводили один раз в день в течение 10 дней. После этого у крыс под эфирным наркозом проводили забор крови из полостей сердца. Исследовали следующие биохимические показатели: АСТ (МЕ/л), АЛТ (МЕ/л), холестерин (ммоль/л),  $\alpha$ - холестерин (ммоль/л), триглицериды (ммоль/л).

При внутрижелудочном введении содержание АСТ снизилось на 44%, при накожном нанесении содержание АЛТ снизилось на 32% по сравнению с контролем. Уровень холестерина при внутрижелудочном введении снизился на 30%, при накожном – на 24%. В то же время при накожном нанесении содержание триглицеридов повысилось на 50%, содержание  $\alpha$ -холестерина снизилось на 20%. При внутрижелудочном введении показатели триглицеридов и  $\alpha$ -холестерина достоверно не изменились. Снижение уровня холестерина после кратковременного использования КГГ-геля в обеих исследуемых группах свидетельствует об антиатерогенной активности и хорошей транскутанной проницаемости синтезированного соединения. Проатерогенное влияние на другие показатели липидного обмена требует дополнительного изучения.

## ЭФФЕКТ КЛАТРАТООБРАЗОВАНИЯ ГЛИКОЗИДОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФАРМАКОНАМИ

*А.О. Брызгалов, Т.Г. Толстикова, И.В. Сорокина*

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
СО РАН, Новосибирск, e-mail: arkadiy@nioch.nsc.ru*

Ранее было показано, что при введении животным специально приготовленных смесей фармаконов с тритерпеновым гликозидом солодки глицирризиновой кислотой наблюдается не только повышение базовой активности фармаконов, но и появление у них новых фармакологических свойств. Учитывая способность глицирризиновой кислоты к связыванию фармакона, а также к межмолекулярной ассоциации, мы полагаем возможность образования *in vivo* супрамолекулярных структур клатратного типа. Эти структуры могут взаимодействовать с рецепторами как самостоятельные агенты. Эффект межмолекулярной ассоциации, вызываемый глицирризиновой кислотой, характерен и для других гликозидов, молекулы которых состоят из липофильного агликона и гидрофильной углеводной цепи. Мы считаем возможным назвать такое действие эффектом клатрирования фармаконов гликозидами. Для подтверждения этих свойств были протестированы следующие фармаконы: аллапинин, нифедипин, а в качестве клатратобразующих агентов были использованы глицирризиновая кислота и стевиозид. Синтез клатратов проводился в различных молекулярных соотношениях.

Действие клатратов с различными гликозидами и фармаконами изучалось на экспериментальных моделях адреналиновой (0,3 мг/кг, внутривенно) и хлоридкальциевой (250 мг/кг, внутривенно) аритмиях. В результате проведенных исследований показано, что внутривенное введение клатрата глицирризиновой кислотой с аллапонином в соотношении 4:1 в дозах 0,125 мг/кг и 0,250 мг/кг до и после агента, вызывавшего аритмию, препятствует развитию аритмии как в случае хлоридкальциевой, так и в случае адреналиновой аритмии. Клатраты стевиозида с основанием аллапинина в соотношении 1:1 и 4:1, введенные животным предварительно в дозе 0,15 мг/кг, обеспечивают защиту от развития, как хлоридкальциевой, так и адреналиновой аритмий в 100% случаях. При исследовании клатратов с блокатором кальциевых каналов нифедипином были получены следующие результаты: в дозе 0,120 мг/кг клатрат глицирризиновой кислоты с нифедипином в соотношении 4:1 предотвращает развитие аритмии на 80% и блокирует на 90% уже развившейся эффект. В дозе клатрата 0,250 мг/кг эти значения составляют 100% и 90% соответствен-

но. Из приведенных выше данных видно, что для купирования и предупреждения развития аритмии достаточно дозы клатрата, содержащего в 140–300 раз пониженную дозу нифедипина. Такие же результаты были получены при использовании стевиозида в качестве фармакон-клатрирующего агента.

Таким образом, мы получили ещё одно подтверждение развиваемого нами положения о том, что снижение терапевтической дозы фармаконов при клатратообразовании с гликозидами, является специфическим свойством терпеноидных гликозидов, способных к образованию *in vivo* супрамолекулярных структур.

Работа выполнена при поддержке Интеграционной программы СО РАН (№ 146) «Разработка лекарственных и профилактических препаратов для медицины. Фундаментальные основы и их реализация».

## **ПОЛИАЛЬДЕГИД АРАБИНОГАЛАКТАНА, ПОВЫШАЮЩИЙ ИММУННЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА**

*Г.П. Александрова, Л.А. Грищенко, В.И. Дубровина, С.А. Медведева*

*Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока, Иркутск, E-mail: alexa@irioch.irk.ru*

Оптимальным подходом при разработке широкого спектра препаратов биомедицинского назначения является использование возобновляемого растительного сырья. Поиск новых веществ, обладающих комплексом иммуностимулирующих и бактерицидных свойств, весьма актуален. Развитие исследований в области изучения специфических свойств природных полисахаридов открывает широкие возможности для создания на их базе иммунокорректирующих препаратов. Показано, что арабиногалактаны высших растений обладают иммуномодулирующими свойствами.

Общеизвестно наличие взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью соединений. Для увеличения реакционной способности арабиногалактана, в частности, создания электрофильного фрагмента, способного в дальнейшем взаимодействовать с функциональными группами широкого круга потенциальных синтонов, мы получили

полиальдегид арабиногалактана лиственницы сибирской и изучили его биологическую активность.

Показано, что окисление арабиногалактана пероксидом водорода приводит к глубокой деструкции полимерной матрицы – при использовании пероксида водорода в концентрации 0,8 моль/л кинематическая вязкость арабиногалактана уменьшается на 15%, а доля полимерной фракции снижается на 60% [1]. Для сохранения неизменной степени полимеризации при функционализации с целью увеличения реакционной способности полисахаридной матрицы арабиногалактана, мы использовали метод более мягкого периодатного окисления.

Условия окисления изучали, варьируя концентрацию периодат-иона в интервале 0,06–0,23 моль/л и продолжительность процесса, при этом также контролировали изменение молекулярной массы получающихся полиальдегидов. Нами установлено, что с увеличением концентрации периодат-иона в реакционной смеси количество альдегидных групп в модифицированной макромолекуле арабиногалактана повышается с 7 до 24 %. В арабиногалактане преобразованию в альдегидные группы подвергаются боковые группировки, присоединенные связями 1,6 и также концевые звенья полисахарида с сохранением основной цепи полимера. С использованием ИК- спектроскопии показано, что у полиальдегида наблюдаются заметные спектральные изменения, обусловленные появлением полосы колебания C=O группы при 1710 см<sup>-1</sup> и уменьшением интенсивности поглощения в области колебания C-O групп при 1200–1000 см<sup>-1</sup>. При наивысшей в нашем исследовании степени окисления полимера существенно снижается его молекулярная масса от 13100 до 4800 Д. Все полученные препараты сохранили водорастворимость и низкую вязкость, присущую арабиногалактану. Химическая модификация и увеличение реакционной способности может привести к изменению физиологической активности полисахарида вплоть до полного ее исчезновения. В связи с этим для изучения биологически активных свойств был использован полиальдегид с содержанием альдегидных групп 12,5 % и молекулярной массой 10 000 Д.

Проведена оценка возможности направленного воздействия арабиногалактан-полиальдегида на фагоцитарную систему живых организмов, и его способности усиливать иммунные реакции. В качестве одного из важнейших факторов неспецифической антиинфекционной защиты макроорганизма рассматривается эндогенный монооксид азота, обладающий бактерицидными и цитотоксическими свойствами и участвующий в процессах внутриклеточной стимуляции. Дефицит оксида азота способствует размножению возбудителей инфекции в тканях и внутри фагоцитирующих клеток и, как следствие, отягощению течения инфекционного процесса и его хронизации.

Мы исследовали *in vitro* влияние полученного нами препарата арабиногалактан-полиальдегида в дозе от 3,1 до 100 мг/мл на продукцию монооксида азота перитонеальными макрофагами морской свинки (30 животных весом 300–350 г). Синтез окиси азота определяли у нефагоцитирующих макрофагов (в мкм/10<sup>7</sup> фагоцитов), продукцию оксида азота в макрофагах измеряли по методу [2].

Таблица

**Влияние арабиногалактан-полиальдегида на активность NO-синтазы клеток системы мононуклеарных фагоцитов**

Доза, мг/мл	0	3,1	6,2	12,5	25,0	50,0
Продукция NO, мкм/10 <sup>7</sup>	1,25	1,25	2,5	12,5	12,5	25,0

В наибольшей степени образование оксида азота, характеризующее активацию NO-синтазы, имело место при концентрации арабиногалактан-полиальдегида 12,5 – 50,0 мг/мл (табл.). Результаты эксперимента на лабораторных животных показали, что при увеличении дозы препарата от 3,1 до 50,0 мг/мл увеличивалась продукция оксида азота в 20 раз: до 25,0 мкм/10<sup>7</sup>. То есть, испытанный нами образец арабиногалактан-полиальдегида, полученный в результате химической модификации и изменения реакционной способности арабиногалактана, сохраняет биологическую активность исходного арабиногалактана [3], *in vitro* при взаимодействии с клетками системы мононуклеарных фагоцитов, повышая в них активность NO-синтазы, что способствует усилению бактерицидной способности фагоцитов в отношении бактериальных агентов.

Создание арабиногалактан-полиальдегида, обладающего комплексом иммуностимулирующих и бактерицидных свойств легко достижимо вследствие простоты синтеза. Установленная физиологическая активность указывает на перспективность нового препарата как корректора дефектов фагоцитоза, а также на возможность использования его в качестве препарата, повышающего неспецифическую резистентность организма против особо опасных инфекций.

### Литература

1. Борисов И.М., Широкова Е.Н., Мударисова Р.Х., Муслухов Р.Р., Зинин Ю.С., Медведева С.А., Толстиков Г.А., Монаков Ю.В. Кинетика окисления арабиногалактана лиственницы (*Larix sibirica L.*) в водной среде в присутствии пероксида водорода // Известия Академии наук. Сер.хим. 2004. №2. С. 305–311.
2. Green L.S., Wagner D.A., Glogovsky J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem. 1982. V.126, №1. P.131–138.

З. Дубровина В. И., Голубинский Е. П., С.А. Медведева, Г.П. Александрова, Коновалова Ж. А., Витязева С.А. Арабиногалактан и феррогал как факторы коррекции функционального состояния мононуклеарных фагоцитов при их взаимодействии с *Yersinia pestis* EV // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2004. №1, т. 2. С.76–80.

Работа выполнена при поддержке Интеграционного проекта СО РАН 146.

## **КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ОПАСНОСТИ СИНТЕЗИРУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ НОВОГО КЛАССА ИНГИБИТОРОВ АХЭ МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

*А.А. Аслямова, Л.А. Березинский, В.В. Зобов*

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН,  
г. Казань, e-mail: aaslyamova@mail.ru*

Основной целью развития фармакологии является увеличение эффективности биологически активных соединений. В связи с этим наиболее рациональным видится целенаправленное конструирование физиологически активных веществ, в рамках которого достигается как увеличение эффективности их действия, так и формируются подходы, позволяющие оценить безопасность синтезируемых соединений на этапе скрининга.

В ходе предыдущих работ среди ониеых производных урацила нами был обнаружен новый класс высокоизбирательных и необратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ; КФ 3.1.1.7;  $k^0=7,6 \times 10^8 - 3,5 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ).

В настоящей работе были оценены 16 соединений, принадлежащих к классу моно- и бис- $\omega$ -аммониоалкилурацилов (рис.) по ряду параметров. Оценивались: токсичность соединений для млекопитающих (белые беспородные мыши) ( $\text{ЛД}_{50}$  мкМ/кг); токсичность для водных беспозвоночных (*Daphnia magna*  $\text{ЛК}_{50}^{48 \text{ ч}}$  мкМ/л), позволяющая оценить экотоксикологическую опасность; миорелаксантная активность в тесте «вращающийся стержень» (мыши,  $\text{ЭД}_{50}$  мкМ/кг), а также широта эффективного действия ( $\text{ЛД}_{50}/\text{ЭД}_{50}$ , «фармакологическая безопасность» веществ). Для соединения XIII (№ 547) была оценена также способность к быстрому разложению микроорганизмами (Closed bottle test, OECD 301D).

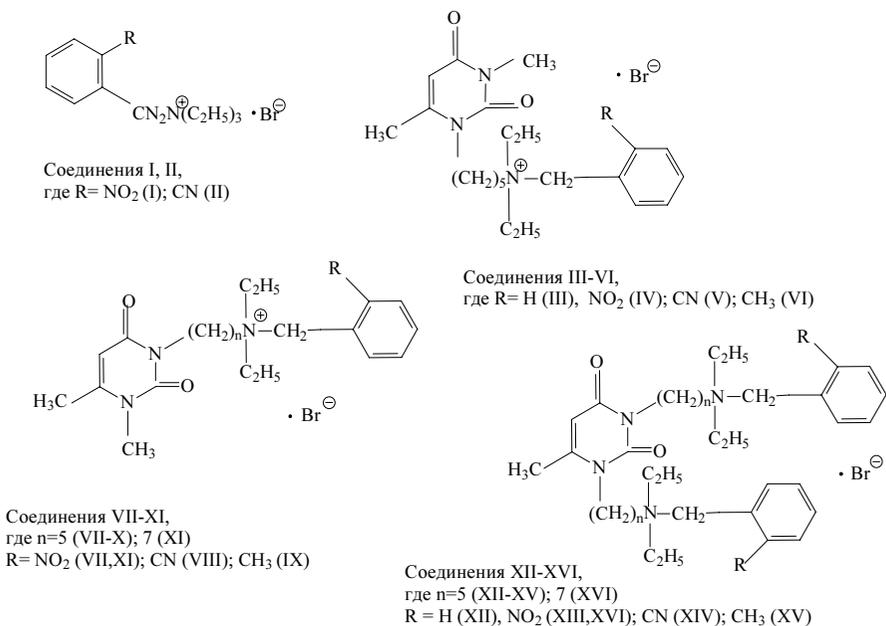


Рис. Химические структуры исследованных моно- и бис- $\omega$ -аммиоалкилурацилов

По данным токсикологических экспериментов на мышах, изученные соединения относятся к «высоко- и умеренно-токсичным»; по данным исследований на дафниях соединения являются «слабо токсичными» и «практически нетоксичными». «Фармакологическая безопасность» соединений является производной избирательности их взаимодействия с целевой биомишенью. Общим недостатком ингибиторов холинэстераз является низкая широта терапевтического действия («фармакологическая безопасность» =  $LD_{50}/ED_{50}$ , не более 5,0). Практически все изученные соединения, за исключением соединений I, II, XVI, продемонстрировали достаточно высокий уровень «фармакологической безопасности» (6,87 – 183,00). Степень биodeградации соединения XIII за 28-дневный период составила 43,02% (37,58÷49,11), что является основанием для отнесения его к категории медленно разлагаемых химических веществ.

Проведенные исследования позволяют говорить о достаточно высокой степени «фармакологической безопасности» тетраалкиламмониевых ингибиторов холинэстераз, а также о существенно более низкой токсичности в отношении водных беспозвоночных, в сравнении с ингибиторами холинэстераз фосфорорганической и карбаматной природы. Однако бы-

ло выявлено, что существует возможность медленного распада тетраалкил-аммониевых ингибиторов ХЭ в окружающей среде. Можно заключить, что целенаправленный синтез биологически активных веществ должен подразумевать оценку опасности соединений на этапе скрининга.

## **ПРИМЕНЕНИЕ БИС(1-ВИНИЛИМИДАЗОЛ)ДИАЦЕТАТОЦИНКА В КАЧЕСТВЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРА И АДАПТОГЕНА**

*Х.Х. Бабаниязов, Л.В. Байкалова, В.К. Станкевич, В.А. Баринов,  
А.Р. Ермаков, С.П. Нечипоренко, Б.А. Трофимов*

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

Цинк абсолютно необходим в микроколичествах всем живым организмам, он найден более чем в 200 металлоферментах, участвующих в различных метаболических процессах. Среди биологически активных металлокомплексов особое значение имеют соединения цинка, т.к. они менее токсичны, при введении в избытке легко выводятся из организма.

В Иркутском институте химии СО РАН на основе цинкового комплекса бис(1-винилимидазол)диацетатоцинка создан лекарственный препарат АЦИЗОЛ, который рекомендован к применению в медицинской практике как антидот против острых отравлений смертельными дозами монооксида углерода и другими продуктами горения [1] (регистрационное удостоверение Р № 001936/01-2002 от 02.12.2002 г.). Проведенные клинические исследования показали, что комплекс бис(1-винилимидазол)диацетатоцинка может быть использован при лечении цинк-дефицитных состояниях организма. Установлена высокая эффективность данного Zn-комплекса при лечении таких кожных заболеваний, как псориаз, нейродермиты, аллергодерматозы, трофические язвы, пролежни и другие патологии кожи воспалительного характера, и как косметические средства [2,3].

Продолжая работы по расширению показаний комплекса бис(1-винилимидазол)-диацетатоцинка к медицинскому применению нами найдено, что ацизол по спектру фармакологической активности может быть также отнесен к гепатопротекторам, который не уступает и даже превосходит зарегистрированные данной фармакогруппы (карсил, легалон). Результаты доклинических исследований свидетельствуют, что введение ацизола

группе крыс с острым токсическим гепатитом (внутрижелудочное введение  $CCl_4$  в оливковом масле, модель вирусного гепатита) нормализовало показатели масс тела и печени животных. У большинства крыс, получавших ацизол, дистрофические изменения печени практически отсутствовали. Использование в лечении Zn-комплекса значительно улучшало общее состояние животных, снижало летальность и достоверно нормализовало функции печени, что подтверждалось морфометрическими, биохимическими и функциональными показателями состояния печеночной паренхимы.

В результате доклинических и клинических испытаний комплекса бис(1-винил-имидазол)-диацетатоцинка установлена его высокая активность в условиях адаптации организма к неблагоприятным и экстремальным факторам окружающей среды. Полученные данные свидетельствуют о достоверном наличии у ацизола антинаркотического действия, препарат улучшал способность вестибулярного аппарата животных к адаптации к радиальному ускорению. Положительное влияние на течение стресс-реакций у крыс-самцов также подтверждает адаптогенную направленность фармакологической активности ацизола. Однократное профилактическое применение комплекса повышает физическую работоспособность, выносливость и устойчивость организма человека к продолжительным нагрузкам, причем данное положительное влияние препарата сохраняется через несколько суток и после курсового приема.

#### Литература

1. Патент РФ №2038079. Антитоксикан окиси углерода // БИ. 1995. № 18
2. Патент РФ №2204392. Средство для лечения псориаза // БИ. 2003. № 14.
3. Патент РФ №2247558. Средство на основе ацизола // БИ. 2205. № 7.

### ОЦЕНКА НООТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ

*А.В. Болкунов, М.П. Долгих, Т.Г. Толстикова, С.В. Чернов*

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО  
РАН, г. Новосибирск, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru*

В Новосибирском институте органической химии, в лаборатории медицинской химии были синтезированы новые производные ламбертиа-

новой кислоты, имеющие в структуре фрагмент β-аланина (С-319) и гамма-аминомасляной кислоты (С-318), а также метиловый эфир ламбертиановой кислоты с фрагментом гамма-аминомасляной кислоты (С-317).

Целью работы явилось изучение ноотропных свойств вышеприведенных соединений.

Исследование проведено на белых беспородных мышах-самцах массой 20–25 г. Агенты вводили внутривентрикулярно в водно-твиновой суспензии в дозах 1, 5 и 10 мг/кг. Влияние препаратов на когнитивную и мнестическую функции определяли по скорости выработки и угасания условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). В качестве референс-агента использовали гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), вводимую внутривентрикулярно в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг. Изучаемые соединения вводились по двум схемам: 1) во время 4 дней выработки УРПИ (дозы 1 мг/кг и 10 мг/кг; ГАМК – 5 мг/кг); 2) в течение 3 дней до выработки и 4 дней во время выработки УРПИ (доза 5 мг/кг; ГАМК- 10 мг/кг). Тестирование животных на антиамнестический эффект проводилось на 10-й день после последнего введения агентов.

Таблица 1

**Ноотропный эффект производных ламбертиановой кислоты (схема введения 1)**

Соединение	% животных с выработанным УРПИ				% животных с выработанным УРПИ на 10-й день оценки эффекта
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	
С-317 1 мг/кг	30	30	30	50	30
10 мг/кг	10	50	60	90	40
С-318 1 мг/кг	30	40	30	60	20
10 мг/кг	20	80	90	100	40
С-319 1 мг/кг	40	60	50	60	70
10 мг/кг	20	90	50	80	50
ГАМК 5 мг/кг	25	70	60	70	55

Таблица 2

**Ноотропный эффект производных ламбертиановой кислоты (схема введения 2)**

Соединение	% животных с выработанным УРПИ				% животных с выработанным УРПИ на 10-й день оценки эффекта
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	
С-317 5 мг/кг	30	90	90	80	100
С-318 5 мг/кг	0	100	100	100	90
С-319 5 мг/кг	10	100	100	100	90
ГАМК 10 мг/кг	30	90	90	100	90

Установлено, что два агента С-318 и С-319 проявляют дозозависимый когнитивный эффект. Доза 1 мг/кг не оказывает существенного влияния на скорость формирования рефлекса – процент выработки составляет не более 60%. Доза 10 мг/кг вызывает постепенное нарастание эффекта у С-318 (до 100% к четвертому дню эксперимента). Полученный результат превосходит эффект гамма-аминомасляной кислоты в дозе 5 мг/кг.

Во второй серии эксперимента обнаружено, что под влиянием агентов С-318 и С-319, вводимых в дозе 5 мг/кг, уже на второй день у 100% животных формировался условный рефлекс пассивного избегания и сохранялся высоким до конца обучения. В группе животных, которым вводилась ГАМК, в дозе 10 мг/кг полное обучение наступало лишь к четвертому дню.

При тестировании способности животных к запоминанию УРПИ у соединений С-318 и С-319 в дозе 5 мг/кг обнаружен антиамнестический эффект аналогичный ГАМК (90%). Установлено, что структурные особенности фрагментов у этих соединений не оказывают влияние на антиамнестическое действие.

Показано, что соединение С-317 в дозе 1 мг/кг обладает слабым когнитивным и антиамнестическим свойствами, тогда как в дозе 10 мг/кг наблюдается постепенное нарастание эффекта выработки рефлекса (до 90% к четвертому дню). Антиамнестический эффект у него также слабо выражен. Более длительное введение соединения С-317 в дозе 5 мг/кг способствовало постепенному увеличению процента выработки УРПИ (до 90%) и приводило к повышению антиамнестической активности (100% на 10-й день оценки).

Таким образом, производное ламбертиановой кислоты, имеющие в структуре гамма-аминомасляную кислоту (С-318), усиливает когнитивные свойства ГАМК на 30%, но не оказывает существенного влияния на процесс запоминания. Метилловый эфир ламбертиановой кислоты с гамма-аминомасляной кислотой (С-317) повышает мнестическую способность со слабым стимулирующим влиянием на обучение животных.

Работа выполнена при поддержке Интеграционной программы СО РАН (№ 146) «Разработка лекарственных и профилактических препаратов для медицины. Фундаментальные основы и их реализация».

## АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4,6-ДИАРИЛ-5-НИТРОДИГИДРОПИРИМИДИН-2-ОНА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ КРЫС

*А.О. Брызгалов, Т.Г. Толстикова, И.В. Сорокина, В.Ф. Седова, О.П. Шкурко*

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
Новосибирск, e-mail: arkadiy@nioch.nsc.ru*

В данной работе отражены результаты исследований антиаритмической активности производных 4,6-диарил-5-нитродигидропиримидин-2-она и их влияния на артериальное давление (АД) при внутривенном введении. Соединения получены путем замещения арильного радикала на  $C_6H_5$  (**a**),  $C_6H_4OH-4$  (**b**),  $C_6H_4F-3$  (**c**),  $C_6H_4NO_2-3$  (**d**) и  $C_5H_4N-3$  (**e**). Установлено, что эти агенты предупреждают и полностью блокируют развитие хлоридкальциевой аритмии, не оказывая воздействия на АД.

На хлоридкальциевой модели показано, что предварительное введение всех исследуемых агентов (**a–e**) блокирует развитие аритмии на 100 % (табл.). Установлено, что эффективная доза зависит от строения агентов, различающихся характером и положением заместителя в арильном фрагменте при гетероциклическом атоме  $C^4$ . Наиболее активными агентами являются (**c**) и (**d**), проявляющие высокую антиаритмическую активность в минимальных дозах  $3,5 \cdot 10^{-4}$  мг/кг и  $4,5 \cdot 10^{-5}$  мг/кг соответственно (табл.). Агенты (**a**), (**b**) и (**e**) активны в дозе  $3,5 \cdot 10^{-2}$  мг/кг. Снижение этой дозы вызывает у животных летальный исход. Следует отметить, что нифедипин в дозе 3,5 мг/кг блокирует аритмию на 100% как до, так и после введения  $CaCl_2$ , тогда как верапамил в дозе 1,1 мг/кг в тех же условиях блокирует развитие аритмии только на 50%.

Таким образом, все агенты в указанных выше дозах показали 100% эффект при введении животным на фоне развившейся аритмии. Дополнительная положительная характеристика агентов (**b**), (**c**) и (**d**) состоит в их способности улучшать электрическую проводимость миокарда, что проявляется в более четко выраженных зубцах ЭКГ. Подобный эффект не наблюдался для агентов (**a**) и (**e**).

Примечательной особенностью действия агентов (**b**), (**c**) и (**d**) является отсутствие влияния на артериальное давление, что отличает их от блокаторов кальциевых каналов ряда 1,4-дигидропиридина. Все исследуемые агенты (**a–e**) в дозах до 3,5 мг/кг, обеспечивающих их антиаритмическую активность при хлоридкальциевой аритмии, не влияли на параметры электрической проводимости сердца на модели адреналиновой аритмии, о чем свидетельствует 100 % летальный исход животных.

**Антиаритмическая активность производных  
4,6-диарил-5-нитродигидропиримидин-2-она**

Соединения	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг в/в	Доза, мг/кг	Количество выживших животных (%)			
			Агент + CaCl <sub>2</sub>	CaCl <sub>2</sub> + Агент	Адреналин + Агент	Агент + Адреналин
<b>a</b>	1500	$3,5 \cdot 10^{-2}$	100	100	0	0
<b>b</b>	1500	$3,5 \cdot 10^{-2}$	100	100	0	0
<b>c</b>	1500	$3,5 \cdot 10^{-4}$	100	100	0	0
<b>d</b>	320	$4,5 \cdot 10^{-5}$	100	100	0	0
<b>e</b>	320	$3,5 \cdot 10^{-2}$	100	100	0	0
Нифедипин	210	3,5	100	100	0	0
Аллапинин	6,0	0,3	50	50	20	60
Верапамил	16,5	1,1 (ЕД <sub>50</sub> )	50	50	—	—

Делается заключение о перспективности дальнейшего поиска в ряду производных 4,6-диарил-5-нитродигидропиримидин-2-она новых высокоактивных антиаритмиков.

Работа выполнена при поддержке Интеграционной программы СО РАН (№ 146) «Разработка лекарственных и профилактических препаратов для медицины. Фундаментальные основы и их реализация».

## СРЕДСТВО ДЛЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТИРОВАНИЯ

*В.Г. Васильев, А.Г. Осминин*

*ООО «СОТИ», г. Екатеринбург: 525327@mail.ru*

Значение РКВ (рентгеноконтрастных веществ) в диагностике различных заболеваний очень велико. Такие методы исследования, как ангио-, уро-, холецистохолангио-, лимфо-, миело-, бронхография, а также колоно-, ирригоскопия позволяют диагностировать болезни практически всех органов и систем организма. Наиболее широко используемые йодсодержащие РКВ, несмотря на их постоянное совершенствование, не до конца удовлетворяют требованиям специалистов в виду их токсического действия на кровь, почки, печень и особенно щитовидную железу. Еще

по одной причине использующиеся в настоящее время йод и барий содержащие РКВ не удовлетворяют современным требованиям. Это связано с быстрым развитием компьютерной томографии, требующей рентгеновского излучения большей мощности (от 50 до 150 кэВ), чем для обычной рентгенографии. В связи с этим компьютерная томография более эффективна при применении РКВ, имеющих границу К-поглощения рентгеновского излучения в этом же интервале, тогда как йод и барий содержащие РКВ имеют границу К-поглощения 30–40 кэВ. У тантала эта величина имеет значение 67,4 кэВ. В настоящее время, несмотря на широкий спектр РКВ, не создан еще препарат, который бы полностью удовлетворял рентгенологов.

Нами было создано и запатентовано (патент РФ №2205030) новое рентгенодиагностическое средство – ортотанталат иттрия  $\text{YTaO}_4$  (ОТИ). Это средство было приготовлено на гелевой основе (РДС-гель). В процессе его исследований была подтверждена более высокая контрастность ОТИ по сравнению с сульфатом бария. Также изучена токсичность в эксперименте на животных согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Москва, 2000). Показано, что 3 % суспензия ОТИ поглощает рентгеновское излучение так же, как 76 % импортный урографин и 35 % суспензия сульфата бария.

Изучена токсичность на экспериментальных животных: белых мышках и крысах, морских свинок, беспородных кроликах. Во время проведения эксперимента нам не удалось определить LD50 у опытных животных на введение им суспензии ОТИ. В соответствие с этим был сделан вывод об отсутствии у ОТИ острой токсичности. В ходе опыта мы не смогли определить наличия местнораздражающего, сенсibiliзирующего действия и его влияния на общее состояние подопытных животных, на показатели их периферической крови, на биохимический состав крови, на функционирование и морфологию органов животных. Отсюда можно сделать вывод, что ОТИ не обладает и хронической токсичностью. Отсутствие токсического действия ОТИ связано с его высокой инертностью к биологическим средам организма, что обусловлено стабильностью электронов на внешних орбитах элементов тантал и иттрия, а также образованием прочной ковалентной связи между танталом и иттрием в ОТИ. Эти данные говорят о безопасности ОТИ и возможности его применения без риска развития патологических факторов.

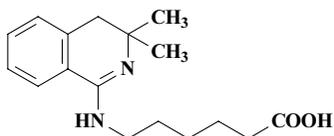
Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. Государственный контракт № 2779р/5175 от 14.10.2004г.

## АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ИЗ ГРУППЫ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА

*Ю.Б. Вихарев, Л.В. Аникина, Ю.В. Шкляев*

*Институт технической химии УрО РАН, г.Пермь, e-mail: cheminst@mpm.ru*

В группе изохинолиламинокислот обнаружено анальгетически активное соединение N-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-ε-аминокапроновая кислота, превосходящее по активности анальгин:



Соединение проявляет высокую активность на «горячей пластинке», «уксусных» и «каолиновых корчах».

У исследованного соединения отсутствует набор характерных для нестероидных противовоспалительных средств эффектов, таких как противовоспалительное действие в каррагениновом тесте, жаропонижающее и ulcerогенное действие, влияние на свертывание крови.

Анальгетический эффект данного соединения дозозависим и зависит от состояния опиоидных и серотониновых рецепторов.

Установлено отсутствие у соединения как антидепрессантных свойств, так и угнетающего влияния на поведение животных.

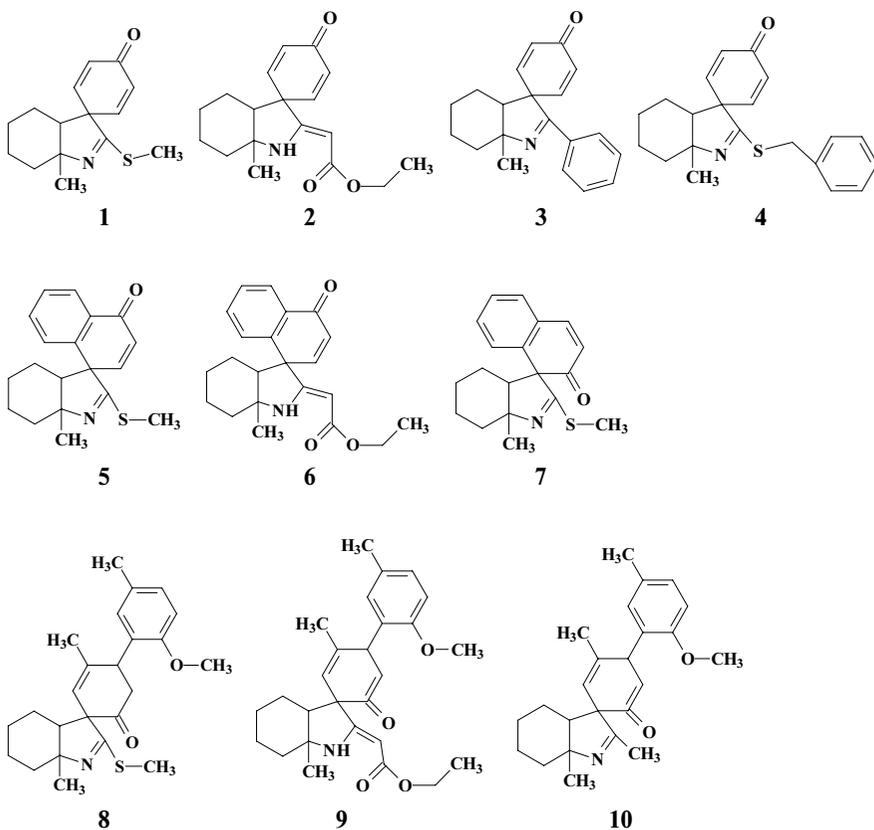
Работа выполнена при финансовом участии гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-2020.2003.3, программы содружества УрО РАН и СО РАН по теме «Синтез биологически активных соединений на основе трансформации аминокислот, высших терпеноидов и азотсодержащих гетероциклов» и гранта РФФИ р 2004 Урал № 04-03-96045.

# БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПЕРГИДРОИНДОЛИНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ

*Е.А. Гольшева, Л.В. Аникина, Ю.Б. Вихарев, Ю.В. Шкляев*

*Институт технической химии УрО РАН, г.Пермь, e-mail: cheminst@mpt.ru*

Десять новых производных пергидроиндолина были исследованы на наличие анальгетической активности и влияние на локомоцию и исследовательское поведение мышей. Центральное анальгетическое действие соединений оценивали в тесте «горячая пластинка», а влияние на двигательную и исследовательскую активность – в тесте «открытое поле».



Было установлено, что в дозе 50 мг/кг в/б соединения **1**, **2**, **3**, **8** и **10** обладают анальгетическим действием, сопоставимым с действием анальги-

на. Соединения **8** и **10**, кроме того, оказывают угнетающее действие на исследовательское поведение в «открытом поле». Соединения **6** и **9**, не обладая центральной анальгетической активностью, значительно снижали локомоцию и особенно исследовательское поведение мышей.

При предварительном введении неселективного антагониста серотониновых рецепторов ципрогептадина (4 мг/кг внутрь за 30 минут до введения соединений) было обнаружено, что соединения **1**, **2** и **3** сохранили свой анальгетический эффект, в то время как анальгетический эффект соединений **8** и **10** исчез. Блокада серотониновых рецепторов ципрогептадином также сняла угнетающее влияние соединений **6** и **9** на поведение животных в тесте «открытое поле». На основании проведенных исследований можно сделать вывод об участии серотонинергической системы в реализации центральных эффектов некоторых производных пергидроиндолина.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 04-03-96045 Урал), гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-2020.2003.3, программы Президиума РАН «Новые принципы и методы направленного синтеза веществ с заданными свойствами», программы содружества УрО РАН и СО РАН по теме «Синтез биологически активных соединений на основе трансформации аминокислот, высших терпеноидов и азотсодержащих гетероциклов».

## **ИЗУЧЕНИЕ ДИССОЦИАТИВНОЙ ИОНИЗАЦИИ КСИМЕДОНА И ЕГО ФАРМАКОКИНЕТИКИ**

***Ю.Я. Ефремов, В.И. Погорельцев, Д.Р. Шарафутдинова, С.Ю. Гармонов, Е.Ю. Сафонова, В.Э. Семенов\*, В.С. Резник***

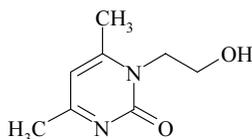
*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, г.Казань, e-mail: sve@iopc.kcn.ru*

В настоящее время наблюдается рост генетически детерминированных социально значимых заболеваний (онкопатология, сахарный диабет, аллергии) и вторичных иммунодефицитов. В связи с этим возрос фармакоэкономический и медикобиологический интерес к препаратам иммуномодулирующего ряда.

В ИОФХ им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН в 1967 году был синтезирован препарат пиримидинового ряда — ксимедон, прошедший клиническую

апробацию и разрешенный для клинического применения и промышленного производства как стимулятор регенерации.

Ксимедон (1-(β-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксипиримидин)



Обнаружены проявления фармакологического действия ксимедона: противовирусное, гипохолестеринемическое и антиатеросклеротическое, антиагрегационное, антимуtagenное, бактерицидное и бактериостатическое, противокариесное, ангиопротекторное, противовоспалительное, гепопротекторное, ингибирование апоптоза.

Для изучения механизма системного иммунокорректирующего действия препарата выяснено его поведение в организме человека – прослежен процесс его выведения из организма, обнаружены следы метаболита на основе ксимедона. Поскольку регистрировать ксимедон необходимо в моче, то вначале изучен масс-спектр ЭУ мочи и затем масс-спектры ЭУ мочи во время максимального выведения ксимедона. Исследование выведения препарата проведено хромато-масс-спектрометрически – определялось содержание его в моче на протяжении длительного времени (до 2-х суток). Выяснено, что максимальное количество ксимедона выводится из организма уже через 3 часа, а после 24 часов он выводится из организма полностью. Однако количество выведенного ксимедона составляет лишь 42 % от введенного. Оказалось, что ксимедон выводится не только с мочой, но и с каловыми массами, наличие в которых препарата также подтверждено масс-спектрометрически съемкой масс-спектров ХИ на пике ионов  $[MH]^+$  169 состава  $C_8H_{12}N_2O_2$ .

## АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИАЛИНА

*Р.Ю. Хисамутдинова, Ф.Н. Джахангиров, С.Ф. Габдрахманова,  
Н.С. Макара, Ф.С. Зарудий, Н.Ж. Басченко*

*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 не-

большая 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 антиаритмической активности глиалина (комплекса широко известного антиаритмического препарата аллапинина с глицирризиновой кислотой) и обоснование возможности его дальнейшего изучения как потенциального антиаритмического средства. Антиаритмические свойства глиалина исследовали на моделях аритмий – хлоридкальциевой (250 мг/кг 10 % раствор), хлоридбариевой (15–20 мг/кг) в опытах на крысах и строфантиновой (0,25 мг/кг) на морских свинках. Исследуемый комплекс вводили перорально за 60 минут до внутривенного введения хлорида бария и строфантина и внутривенно за 2 минуты до хлорида кальция. На модели нарушения ритма сердца, вызванной у крыс внутривенным введением аконитина в дозе 40 мг/кг исследовали активность и продолжительность противоаритмического действия глиалина (0,5; 1,0; 1,5 и 2,0 мг/кг) через 0,5; 1; 2; 3; 6; 12; 20 и 24 часа. ЭКГ регистрировали во II стандартном отведении. Препаратом сравнения служил антиаритмический препарат аллапинин. Острую токсичность соединений изучали на белых беспородных крысах массой 80–90 г при внутривенном введении. Параметры острой токсичности ( $LD_{50}$ ) и эффективной единицы действия ( $ED_{50}$ ) определяли по методу Уитчфилда-Уилкоксона.

В результате проведенных опытов нами были получены следующие данные. На модели хлоридкальциевой аритмии после интоксикации аритмогеном гибель контрольных животных наступала в течение  $68,2 \pm 4,3$  с в результате политопных желудочковых экстрасистол в сочетании с нарушением проводимости, переходящей в трепетание и фибрилляцию желудочков. Введение глиалина в дозах 0,5–1,0 мг/кг предупреждало течение и гибель животных при хлоридкальциевой аритмии.  $ЭД_{50}$  глиалина на данной модели составила 2,3 мг/кг. В контрольных опытах сразу же после внутривенного введения хлорида бария в дозе 20 мг/кг аритмия продолжалась в среднем  $18,6 \pm 2,6$  минут и заканчивалась гибелью 80 % животных, в 20 % случаях синусовый ритм восстанавливался через 50–60 минут. Предварительное пероральное применение глиалина в дозе 1 мг/кг у 50 % животных полностью предупреждало развитие хлоридбариевой аритмии. В 30 % случаях препарат удлинял на  $16,3 \pm 2,2$  минуты латентный период возникновения аритмии, на 60–70 % уменьшал частоту желудочковых экстрасистол. Показатель выживаемости составил 75 %.

Применение глиалина внутрь в дозах 5–7,5 мг/кг в 50–90 % случаях, в течение 60 минут наблюдения, полностью предупреждало развитие стро-

фангиновой аритмии (брадикардии, желудочковой экстрасистолии и фибрилляции сердца, заканчивающуюся гибелью контрольных животных в течение  $21,5 \pm 4,3$  минут) и удлиняло продолжительность жизни животных до 110–120 минут. В контрольных опытах через  $2,1 \pm 0,4$  минут после внутривенного введения аконитина в 100 % случаях развивается экстрасистолическая аритмия в сочетании с нарушением проводимости. При профилактическом пероральном применении глиалина в дозе 1 мг/кг наблюдалось увеличение латентного периода проявления нарушения ритма сердца по сравнению с контролем в 5,9 раз. Глиалин в дозе 1,5 – 2 мг/кг полностью предупреждал развитие аконитиновой аритмии у 50 % крыс, а в остальных случаях удлинял латентный период возникновения аритмии до  $18,2 \pm 0,9$  мин. ( $P < 0,001$ ), резко меняя течение и характер аритмии по сравнению с контрольными животными. Максимальный эффект достигался на 60–80 минуте и сохранялся в течение 20 часов. Действие препарата заканчивалось через 24 часа. Острая токсичность ( $LD_{50}$ ) глиалина при введении внутрь составила 564 мг/кг.

Таким образом, проведенные исследования антиаритмического действия глиалина показали, что исследуемый комплекс обладает выраженной антиаритмической активностью на моделях, воспроизводящих различные нарушения ритма сердца, включая наиболее опасную для жизни – фибрилляцию, а также обладает низкой токсичностью, что дает повод для дальнейшего его изучения как потенциально нового антиаритмического препарата.

## **ВЛИЯНИЕ ФУКОЗОСПЕЦИФИЧНОГО ЛЕКТИНА НА ПРОЦЕСС ГИБЕЛИ АДИПОЦИТОВ**

***О.А. Черкасова<sup>1</sup>, Е.Г. Понамарёва<sup>2</sup>***

*<sup>1</sup> Саратовский госуниверситет им. Н.Г. Чернышевского,  
e-mail: CherkasovaOA@yandex.ru;*

*<sup>2</sup> Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН,  
г. Саратов*

Изучено действие фукозоспецифичного лектина бактерий рода *Azospirillum* на клетки жировой ткани человека при нагреве. В процессе исследования показана способность лектина ускорять процесс гибели клеток жировой ткани здоровых пациентов, склонных к ожирению.

Целью нашего исследования явилось изучение воздействия температуры и бактериального лектина (биологически активного вещества) на деградиацию клеток жировой ткани человека.

В качестве объекта исследования использовали свежий подкожный жир человека из области брюшной полости и ягодиц пациентов, склонных к ожирению (СКО) (по определению ИМТ – индекс массы тела) в возрасте 32–35 лет, полученных в процессе хирургического вмешательства. Изучение морфологических изменений жировых клеток под действием температуры проводили в экспериментах *in vitro* при комнатной температуре. Экспериментальная установка согласно (1). Микроскопическое исследование проводилось на 100 клетках в 15 экспериментах.

Концентрация фукозоспецифичного лектина бактерий рода *Azospirillum brasilense Sp7* составляла 10 мкг/мл. Тонкие образцы ткани обрабатывали лектином и помещали во влажную среду чашки Петри на 30 мин. Затем образцы промывали фосфатно-солевым буфером (PBS). После лектиновой обработки образцы ткани с жизнеспособными клетками помещали на термостол и микроскопировали. В ходе наблюдений температура в образце поддерживалась постоянной в пределах физиологической гипертермии ( $43.5 \pm 0.5$ ) °C (2). В качестве контроля использовали белок бычий сывороточный альбумин (BSA) в концентрации 10 мкг/мл и растительный лектин *Laburnum anagyroides*, выделенный из коры бобовника в концентрации 10 мкг/мл.

Основными параметрами, по которым судили о состоянии жировых клеток, были выбраны линейные размеры клеток (большой и малый размер, площадь). Данный выбор обусловлен наглядностью и простотой способа наблюдения за изменениями, которые происходят с клетками во время воздействия на них внешних факторов. Обработка жировой ткани лектином предполагала возможность его влияния на время разрушения адипоцитов.

Предварительно, было изучено действие температуры на клетки жировой ткани тучного человека. В ходе исследования выяснилось, что адипоциты здорового человека СКО при действии температуры погибали за  $130 \pm 10$  мин. Известно, что адипоциты практически здорового человека с нормальной массой тела гибли за  $65 \pm 5$  мин (3). Видно, что время гибели различается на  $65 \pm 5$  мин, т.е. в 2 раза. Это можно объяснить тем, что у людей СКО адипоциты увеличены в размере. Величина жировой клетки может зависеть от функционального состояния центров вегетативной нервной системы, регулирующей аппетит, а также от гормонов. Можно предположить, что клетки тучных людей более прочны в физиологическом плане. Они избирательно подходят к своей гибели и сопротивляются ей по мере своих возможностей.

Исследования на клетках жировой ткани здорового человека СКО под действием лектина и температуры показали, что они разрушались за  $55 \pm 5$  мин. Сравнивая между собой результаты на данной ткани, видим, что предварительная обработка лектином дает существенное ускорение гибели клеток. Это говорит о том, что в данном случае лектин играет роль активатора в процессе гибели клеток. Можно предположить, что лектин запускает или сам участвует в ферментативных процессах клетки. Так как использовали фукозоспецифичный лектин, то в качестве рецепторов клетки в нашем случае выступают остатки сахара — фукозы. Это говорит о том, что мембрана жировых клеток имеет фукозные участки для связывания с лектином. В результате чего можно сделать вывод: жировая клетка содержит в своей мембране углеводсодержащие рецепторные молекулы. Однако, вполне можно ожидать, что рецепторы распределены по поверхности клетки не равномерно, а образуют скопления. Если это предположение правильно, то следует думать, что рецепторные молекулы в мембране подвижны. Изменение «узнающих» свойств клеточной мембраны ведёт к нарушению степени межклеточного взаимодействия. Это, в свою очередь, влечёт изменения внутриклеточного обмена, вызывая такие сдвиги, которые могут оказаться губительными для клетки. Однако неизвестно каким образом происходит данное взаимодействие, с какими компонентами жировых клеток взаимодействует лектин *Azospirillum*.

Необходимо выяснить, оказывает ли такое действие другой белок или нет. Было изучено действие на адипоциты нейтрального белка — BSA в той же концентрации 10 мкг/мл. В результате было показано, что BSA в данных концентрациях не влиял на разрушительное действие температуры. Следовательно, можно предположить либо BSA не прикрепился к мембране жировых клеток, либо не способен вызвать или запустить какую-нибудь ферментативную реакцию в клетки, всё это говорит о его не активности. Это лишний раз подтверждает то, что лектин обладает активностью по отношению к жировым клеткам при умеренном нагреве.

Остаётся выяснить, оказывает ли какое-либо действие на физиологию жировых клеток лектин растительного происхождения — *Laburnum anagyroides*. Для этого повторим эксперимент. В результате исследования выяснилось, что клетки предварительно обработанные растительным лектином погибают за  $120 \pm 5$  мин, что совпадает с результатами, полученными на таких же клетках при воздействии одной температуры. Следовательно, лектин растительного происхождения не оказывает какого-либо действия на жировые клетки в отличие от лектина *Azospirillum*.

Проведенные исследования показали, что предварительная обработка жировой ткани бактериальным лектином усиливает повреждающее воздействие температуры на клетки жировой ткани здорового человека СКО.

Выполненные исследования показали, что клетки жировой ткани, подвергнутые нагреву и предварительной обработке лектином, заметно уменьшаются в размере, а затем и погибают по сравнению с контрольными образцами ткани, обработанными растительным лектином или BSA.

### Литература

1. Черкасова О.А., Симоненко Г.В., Тучин В.В. Исследование жировой ткани при температурном воздействии // Проблемы оптической физики. Саратов: СГУ, 2003. С. 32–38.
2. Управляемая гипертермия / Баллюзек Ф. В., Баллюзек М. Ф., Виленский В. И. и др. СПб.: Невский Диалект, 2001. 124 с.
3. Simonenko G.V., Cherkasova O.A., Denisova T.O., Tuchin V.V. Thermal action on the lipocells // SPIE. 2003. Vol. 5068. P. 458–461.

### ПРЕПАРАТ ИЗ ТОРФА ДЛЯ АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

*А.С. Погорелова<sup>1</sup>, Р.А. Кузнецов<sup>2</sup>, И.Ю. Васьурин<sup>1</sup>, Ю.А. Калинин<sup>1</sup>,  
О.П. Сарыева<sup>2</sup>, Л.П. Перетятко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Институт химии растворов РАН, г. Иваново, e-mail: asp@isc-ras.ru;*

<sup>2</sup> *ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова  
Росздрава», г. Иваново e-mail: ivniimid@ivnet.ru*

В Институте химии растворов РАН разработана оригинальная технология производства из торфа медицинского препарата широкого спектра действия под условным названием ТОМЕД. Основу данного препарата составляет комплекс водорастворимых солей торфяных гумусовых кислот – наиболее реакционноспособной части гуминовых веществ торфа. Гуминовые вещества – это сложные смеси устойчивых к биодеструкции высокомолекулярных темноокрашенных соединений природного происхождения, образующихся при разложении растительных и животных остатков под действием микроорганизмов и абиотических факторов среды [1].

По химической природе гумусовые кислоты представляют собой нерегулярные сополимеры ароматических поликарбоновых кислот с включением азотсодержащих и углеводных фрагментов, содержащие большое количество разнообразных функциональных группировок – карбоксиль-

ных, гидроксильных, карбонильных. Такое богатство молекулярного строения обуславливает высокую многопрофильную активность гумусовых кислот. В последние годы особый интерес у исследователей во всем мире вызывает их ярко выраженная биологическая активность. Она зависит, главным образом, от вида исходного сырья и технологии выделения гумусовых кислот. Наиболее высокой биологической активностью отличаются торфяные гумусовые кислоты.

При разработке препарата ТОМЕД в качестве возможного сырьевого источника гумусовых кислот были оценены 24 вида низинного торфа Верхне-Волжского региона, Литвы и Шотландии. Извлечение гумусового комплекса проводили посредством его экстракции из торфа в слабощелочной водный раствор при повышенных температуре и давлении. Указанные параметры, а также концентрацию щелочного реагента и длительность экстракции варьировали в широком диапазоне.

Для оценки биологической активности получаемых препаратов использовали вегетационные тесты на таких культурах как пшеница, кукуруза, лен, свекла, морковь. В результате был отобран препарат, характеризующийся максимальной физиологической активностью. На него получены токсикологический паспорт и гигиенический сертификат, подтверждающие нетоксичность препарата для млекопитающих. Это послужило основанием для начала исследований созданного торфяного гумусового препарата, названного ТОМЕД, как предполагаемого биокорректора в сфере акушерства и гинекологии.

Одна из основных проблем акушерства – невынашивание беременности, обусловленное нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, которые составляют 15% от различной патологии беременности и занимают ведущее место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. Для коррекции нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения отдается предпочтение препаратам природного происхождения, поскольку применение традиционных синтетических лекарственных средств вызывает аллергические реакции и зачастую оказывает тератогенное влияние на плод.

В рамках настоящей работы исследовали влияние препарата ТОМЕД на нарушенное плацентарное кровообращение, воспалительные процессы в матке у беременных самок крыс линии Wistar и на физическое развитие плодов. При выборе дозы ориентировались на литературные данные по применению торфяных гуминовых препаратов как стимуляторов роста млекопитающих [2] и торфяного препарата Толпа как лекарственного средства широкого спектра действия [3]. В эксперименте использована рекомендуемая в указанных источниках доза 10 мг/кг массы *per os*, оказывающая наиболее сбалансированное действие.

Установлено, что в указанной дозе препарат не оказывает тератогенного, эмбриотоксического эффекта и достоверно увеличивает плодовитость экспериментальных животных. Плоды крыс, получавших на протяжении всей беременности препарат ТОМЕД, по соматометрическим параметрам достоверно опережали плодов группы контроля. На основании морфологических исследований тимуса и селезенки выявлен неспецифический иммуностимулирующий эффект препарата на организм матери и плода, проявляющийся увеличением массы иммунных органов, обусловленной стимуляцией антигеннезависимой пролиферации и дифференцировки лимфоцитов.

Доказана способность препарата из торфа профилактировать гипотрофию плода при гипобарической гипооксигенации и экспериментальном нарушении маточно-плацентарного кровообращения за счет стимуляции адаптивных и компенсаторных процессов в плаценте на органном, тканевом и клеточном уровнях. Препарат стимулирует васкулогенез в иммунных органах, оказывает эндотелий-протективное действие на сосуды плаценты и обладает противовоспалительным эффектом в органах репродуктивной системы и плаценте. Динамика органометрических параметров и структурных изменений в надпочечниках самок и плодов крыс при гипоксии и нарушенном маточно-плацентарном кровообращении в группе с применением препарата ТОМЕД свидетельствует о том, что гумусовые кислоты усиливают механизмы неспецифической резистентности и защиты организма от действия острого и хронического стресса.

Увеличение количества эритроцитов за счет физиологической стимуляции эритроидного ростка кроветворения и дифференцировки активированных эритробластов подтверждает ранее возникшее предположение, что препарат на основе гумусовых кислот обладает антианемическим действием.

На основании выявленных свойств торфяной препарат ТОМЕД можно рекомендовать к дальнейшему исследованию в следующих областях медицины:

- **в акушерстве** (в качестве препарата: положительно влияющего на nidацию зародыша и плацентацию, тем самым повышающего вероятность беременности при привычном невынашивании и бесплодии; оказывающего антиоксидантное, антианемическое действие при генитальной и экстрагенитальной патологии женщин; коррегирующего нарушения маточно-плацентарного кровообращения, встречающиеся при гестозах, привычном невынашивании беременности и воспалении);
- **в гинекологии** (препарат, оказывающий иммуномодулирующее действие при хронических воспалительных процессах в органах репродуктивной системы);

- **в перинатологии** (для профилактики и коррекции нарушений роста и развития плода антенатально при синдроме задержки развития плода и гипотрофии различной степени; ante- и постнатально — для профилактики и коррекции гипоксии плода и новорожденного благодаря антиоксидантному и антианемическому механизмам действия препарата).

### Литература

1. Орлов Д.С. Гумусовые кислоты почв и общая теория гумификации. М.: Изд-во МГУ, 1990. 325 с.
2. Маякова Е.Ф., Полькин Г.Б., Иссам Т.Г., Павлов П.А. Фармакотоксикологическая оценка стимулятора роста БСТ // Производство и использование новых видов торфяной продукции в народном хозяйстве: Сб. статей. Л., 1989. С. 81–86.
3. *Obminska-Domoradzka B., Switala M., Debowy J., Garbulnski T.* The dose-dependent effect of Tolpa Peat Preparation on the humoral response of mice immunized with sheep erythrocytes // Acta Pol. Pharm. 1993. № 50 (6). P. 497–500.

## ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО УРАЦИЛСОДЕРЖАЩЕГО АНАЛОГА ГАЛОПЕРИДОЛА НА КРЫСАХ

*М.А. Рикель, В.В. Зобов*

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова  
КНЦ РАН, г. Казань, e-mail: masharik@yandex.ru*

Изучение спектра фармакологической активности вновь синтезированных соединений составляет одно из приоритетных направлений исследований, связанных с целенаправленным конструированием селективных и более безопасных лекарственных препаратов. В ИОФХ им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН проводится направленный синтез и изучение биологической активности аналогов одной из наиболее распространенных групп природных соединений — пиримидиновых (урациловых) нуклеозидов и нуклеотидов. Теоретической базой для синтеза является концепция о способности урацилсодержащих веществ взаимодействовать с «нуклеотид-связывающими» зонами рецептивных поверхностей биомембран и тем самым способствовать повышению

избирательности, эффективности и «фармакологической безопасности» ( $LD_{50}/ED_{50}$ ) действия. Реализация данного подхода позволила создать лекарства-иммуномодуляторы (ксимедон, диуцифон), а также избирательные и высокоэффективные гипотензивные и антихолинэстеразные агенты.

Среди урацилсодержащих галоперидол-подобных структур было обнаружено соединение [1-[ $\omega$ -(N-фенилпиперазинил-N')бутил-]-3,6-диметилурацил] (лабораторный шифр соед. № 137), проявляющее более высокую, чем у амитриптилина антидепрессантную активность в тесте «отчаяние» (FST по Porsolt), выражающуюся в снижении длительности иммобилизации. Таким образом, была показана возможность разработки более безопасных антидепрессантов в ряду урацилсодержащих аналогов галоперидола.

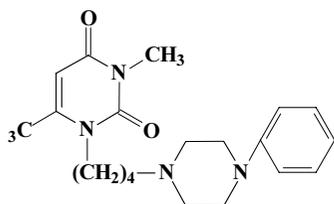


Рис 1. Структурная формула соединения № 137

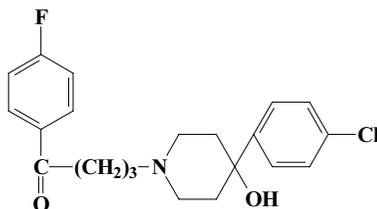


Рис. 2. Структурная формула галоперидола

«Фармакологическая безопасность» соед. № 137 в тесте СДА, оцененная по  $LD_{50}/ED_{50}$ , составила 15000,0; при  $LD_{50} = 150,0$  мг/кг (внутрибрюшинно).

Проведенный фармакологический анализ показал, что соед. № 137 вступает в антагонистические отношения с фенамином. Фенамин вызывает резкое увеличение коэффициента СДА до  $1170 \pm 90$ , однако, при введении соед. № 137 за 1 час до фенамина этот коэффициент снижается до  $38 \pm 16$  (доза соед. № 137 до 10 мг/кг), что также достоверно отличается и от СДА контрольных животных ( $138 \pm 23$ ), получавших физиологический раствор.

Кроме того, при введении соед. № 137 (0,1–5,0 мг/кг) наблюдается выраженный гипотермический эффект (спад ректальной температуры на 2–4 °С), который сохраняется даже на фоне действия фенамина (5 мг/кг).

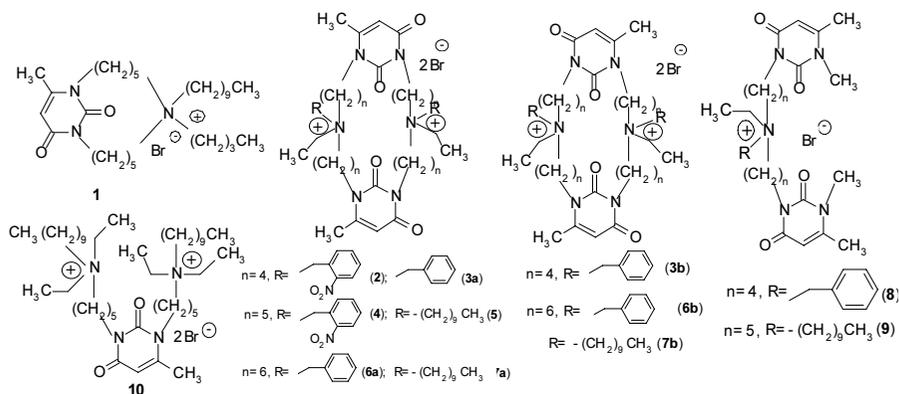
Таким образом, впервые среди галоперидол-подобных структур обнаружено урацилсодержащее соед. № 137 с антидепрессантной активностью в тесте Porsolt'a, также влияющее на адренореактивные структуры организма (фенаминовые тесты), фармакологическая безопасность которого достигает 15.000 крат (тест СДА).

# АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИМИДИНОФАНОВ И ИЗОСТРУКТУРНЫХ ИМ АЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ КВАТЕРНИЗИРОВАННЫЕ АТОМЫ АЗОТА В ПОЛИМЕТИЛЕНОВЫХ МОСТИКАХ

*В.Э. Семенов\*, А.Д. Волошина, Е.М. Торопцова, Н.В. Кулик, В.В. Зобов,  
Р.Х. Гиниятуллин, А.Е. Николаев, В.С. Резник*

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН,  
г. Казань, e-mail: sve@iopc.kcn.ru*

Взаимодействием 1,3-бис(бромпентил)тимина с *n*-бутиламином и 1,3-бис( $\alpha,\omega$ -бромалкил)-6-метилурацилов с 1,3-бис( $\alpha,\omega$ -этиламиноалкил)-6-метилурацилами синтезированы пиридинофаны, содержащие один или два урациловых фрагмента и атом азота в полиметиленовых мостиках. Вводя в реакцию с 1,3-бис(бромпентил)-6-метилурацилом диэтиламин, а с 1-( $\alpha,\omega$ -бромалкил)-3,6-диметилурацилами 1-( $\alpha,\omega$ -этиламиноалкил)-3,6-диметилурацилы получены ациклические аналоги выделенных пиридинофанов. Кватернизация атомов N в полиметиленовых цепочках синтезированных соединений бромистым бензилом или бромистым *n*-децилом приводит к водорастворимым пиридинофанам **1-7**, а также водорастворимым изоструктурным им ациклическим соединениям **8-10** (**3a** и **3b**, **6a** и **6b**, **7a** и **7b** представляют собой пары изомерных пиридинофанов, различающихся друг от друга расположением карбонильных атомов O при C4 пиридиновых циклов – цис- и транс- соответственно). Макроциклические и ациклические соединения **1-10** протестированы на проявление ими антимикробной активности *in vitro* по отношению к грамотрицательным (*Pseudomonas aeruginosa* 9027, *Escherichia coli*



F-50) и грамположительным (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* 6633) бактериям, а также фитопатогенным грибам (*Aspergillus niger* ВКМФ-1119, *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* 1773). Проведены эксперименты по определению токсичности соединений, их бактериостатической и фунгистатической, бактериоцидной и фунгицидной активностей. Наилучшие показатели, сравнимые с эталонными медицинскими препаратами, демонстрируют макроциклы **5**, **7a** и **7b**, и ациклический аналог **10**. Эти соединения имеют наибольшее число метиленовых групп в мостиках и липофильный заместитель при кватернизированном атоме N, что предполагает механизм их действия по типу ПАВ. Тем не менее полученный комплекс данных по антимикробной активности позволяет говорить о влиянии на проявляемую активность расположения урацилового фрагмента относительно мостикового атома N. Так, антимикробное действие макроциклов в большинстве случаев значительно превосходит действие ациклических аналогов, и при этом показатели, демонстрируемые липофильным макроциклом **1**, наихудшие среди активных пиримидинофанов.

## **ВЛИЯНИЕ ГУМИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ИММУННЫЕ ОРГАНЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

*О.П. Сарыева<sup>1</sup>, Р.А. Кузнецов<sup>1</sup>, Л.П. Перетятко<sup>1</sup>  
И.Ю. Вашурина<sup>2</sup>, Ю.А. Калинин<sup>2</sup>, А.С. Погорелова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова  
Росздрава», г. Иваново, e-mail: ivniimid@ivnet.ru;

<sup>2</sup> Институт химии растворов РАН, г. Иваново, e-mail: asp@isc-ras.ru

В последнее время во всем мире значительно возрос интерес исследователей к изучению биологической активности гуминовых веществ, представляющих собой особый класс природных органических соединений. Они составляют большую часть органического вещества почв, торфов, бурых углей и вод Мирового океана, содержатся в подземных водах и донных отложениях. Основными факторами, определяющими особенности молекулярного строения, а соответственно и биологическую активность гуминовых соединений, являются сырьевой источник и технология их выделения.

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка влияния на органы иммуногенеза экспериментальных животных двух гуминовых

препаратов различного происхождения. Один выделен из низинного торфа высокой степени разложения по оригинальной методике, разработанной в Институте химии растворов РАН. Другой представлял собой стандартный реактив натриевой соли гуминовых кислот фирмы Aldrich, производимый из угля.

Эксперимент проводили на 30 беременных самках крыс, разделенных на 3 группы (по 10 животных): 1 – интактные беременные крысы (контроль); 2 и 3 – самки, получавшие соответственно торфяной и угольный препараты *per os* в суточной дозе 10 мг/кг. На 21 день беременности, за день до предполагаемых родов, крыс всех исследуемых групп подвергали эвтаназии и проводили аутопсию. Иммунные органы (тимус и селезенка) исследовались с помощью органомерии, обзорных гистологических методик и морфометрии с использованием системы анализа изображений «ВидеоТест-Мастер Морфология 4.0». Полученные результаты исследований органов иммуногенеза как беременных самок крыс, так и плодов обобщены в таблице.

Таблица

Беременные самки крыс					
Группа	Тимус			Селезенка	
	Масса, мг	Соотношение объемов коркового и мозгового веществ	Удельный объем сосудов, %	Масса, мг	Соотношение объемов красной и белой пульпы
1	345,8±35,08	1,84±0,028	7,35±0,118	817,9±26,83	2,03±0,018
2	376,9±50,47	1,87±0,019 *	9,59±0,118 *	923,3±41,02 *	1,88±0,019 *
3	235,9±19,86**^^	1,57±0,047***^^^	7,39±0,118 ^	919,0±32,17 *	2,25±0,027 ^
Плоды крыс					
1	7,31±0,243	3,59±0,023	–	5,00±0,250	1,92±0,019
2	7,80±0,211 **	4,08±0,031 ***	–	4,85±0,131	1,78±0,081 *
3	7,22±0,233 ^^	2,89±0,019***^^^	–	6,01±0,176 *^	2,15±0,018 ^

Достоверность различий между группами 1-2 и 1-3: между группами 2-3:

\* –  $p < 0,05$  \*\* –  $p < 0,01$  \*\*\* –  $p < 0,001$  ^ –  $p < 0,05$  ^^ –  $p < 0,01$  ^^ –  $p < 0,001$

**Тимус самок крыс.** Масса тимуса крыс, получавших препарат из торфа, по сравнению с контролем увеличивалась недостоверно, а получавших препарат из угля – существенно снижалась ( $p < 0,01$ ). Такая же тенденция наблюдалась и в изменении соотношения удельного объема коркового и мозгового веществ в тимусе взрослых особей. Установлено также заметное увеличение доли малых лимфоцитов, являющихся продуктом антигенне-

зависимой дифференцировки, и одновременно объемной доли сосудов ( $p < 0,05$ ) в корковом и мозговом веществе центрального органа иммуногенеза самок 2-ой группы, тогда как удельный объем междольковой стромы соответствовал контрольным значениям. Полученные изменения органо- и гистостереометрических параметров вилочковой железы самок 2-ой группы свидетельствуют о стимуляции дифференцировки тимоцитов и васкулогенеза в органе.

В корковом веществе тимуса самок крыс 3-ей группы, напротив, доля средних и малых лимфоцитов уменьшилась, а популяция больших тимоцитов возросла ( $p < 0,05$ ). Кроме того, достоверно увеличился удельный объем междольковой стромы и уменьшился удельный объем сосудов. Указанные морфологические изменения, вероятнее всего, отражают начальную стадию истощения лимфоидной ткани в результате чрезмерной стимуляции функции вилочковой железы на фоне приема угольного препарата.

**Селезенка самок крыс.** У самок крыс обеих экспериментальных групп масса селезенки по сравнению с группой контроля достоверно возросла. При этом у крыс 2-ой группы, принимавших торфяной препарат, происходило также увеличение в 1,5 раза удельного объема лимфоидной ткани, формирующей периартериальные муфты и лимфоидные фолликулы. В 3-ей группе крыс, принимавших угольный препарат, несмотря на увеличение массы самой селезенки, объемная доля периартериальных муфт и лимфоидных фолликулов уменьшалась. Соответственно различные тенденции имело и изменение соотношения удельных объемов красной и белой пульпы. Так, у самок 2-ой группы возрастала доля белой пульпы, а у крыс 3-ей группы – красной.

Увеличение массы селезенки у крыс двух экспериментальных групп обусловлено различными морфологическими процессами: во 2-ой группе ускоренной дифференцировкой лимфоцитов в тимусе и активным заселением клетками селезенки с формированием лимфоидных фолликулов, а в 3-ей группе – повышением кровенаполнения красной пульпы. Следовательно, морфологические изменения в селезенке подтверждают стимулирующее влияние торфяного препарата на миграцию лимфоцитов из тимуса в периферический лимфоидный орган. Ответом на прием угольного препарата служит повышение кровенаполнения красной пульпы селезенки и замедление миграции лимфоцитов.

**Тимус плодов крыс.** Масса тимуса плодов крыс 2-ой экспериментальной группы достоверно возрастала по сравнению с контрольной и 3-ей группами ( $p < 0,01$ ). В тимусе плодов 2-ой группы увеличилась удельная доля коркового вещества, а в вилочковой железе плодов 3-ей группы – мозгового. Таким образом, структурные изменения в тимусах плодов и самок крыс 2-ой и 3-ей групп идентичны друг другу. Более того, дифферен-

цировка тимоцитов в центральном органе иммуногенеза плодов 2-ой группы несколько опережает физиологическую, а в 3-ей группе – существенно замедляется.

**Селезенка плодов крыс.** Масса селезенки у плодов крыс достоверно увеличилась только в 3-ей группе. В селезенке плодов крыс 2-ой группы, как и у самок, возросла объемная доля белой пульпы, а у плодов 3 группы – объемная доля красной. Следовательно, в селезенке плодов 3-ей группы снижается удельный объем лимфоидной ткани, отвечающей за клеточный и гуморальный иммунитет.

Таким образом, проведенными исследованиями выявлено одностороннее, но различное по конечному результату действие изученных гуминовых препаратов на иммунные органы экспериментальных животных. Препарат, выделенный из торфа, ускоряет дифференцировку и созревание клеток и органов иммунной системы. Угольный препарат угнетает эти процессы за счет чрезмерной стимуляции.

## **ВЛИЯНИЕ pH СРЕДЫ НА ГЕМОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ЛУПАНОВОГО РЯДА**

*Е.Б. Шенцова, М.М. Анисимов, М.В. Денисенко, Н.Ф. Самошина,  
Л.Н. Атопкина, Н.И. Уварова*

*Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН г. Владивосток,  
e-mail: anisimov@piboc.dvo.ru*

Поиск веществ рН-зависимого мембранотропного действия может иметь большое значение в биохимии, биофизике, медицине и биотехнологии [Анисимов и др., 2000]. Определенный интерес в этом плане представляют тритерпеноиды лупанового ряда.

Настоящая работа является продолжением исследований структурно-функциональных свойств тритерпеноидов ряда лупана и их гликозидов [Шенцова и др., 2004]. Целью данного исследования является изучение гемолитической активности тритерпеноидов лупанового ряда в зависимости от рН среды инкубирования.

Исходным соединением для синтеза тритерпеноидов лупанового ряда служил бетулин (**1**), который был выделен из ацетонового экстракта наружной коры берез *Betula platyphylla Sukacz.* как описано в статье [Стехова и др., 2002]. Вещества **2-17** получены согласно опубликованным методам

[Уварова и др., 1977; Одинокова и др., 1984, 1992; Денисенко и др., 1989, 1991; Самошина и др., 2003; Denisenko et al., 1996].

В качестве биологической модели использовали эритроциты крови белых беспородных мышей [Шенцова и др., 2004].

Результаты исследований показали (табл.), что эффективность гемолитического действия исследуемых веществ определяется, с одной стороны, их химическим строением, с другой стороны, значительно зависит от реакции (рН) среды инкубирования.

Таблица

**Гемолитическая активность тритерпеноидов лупанового ряда**

Соединение	ГК <sub>50</sub> · (10 <sup>-6</sup> М) ± s	
	рН 5.6	рН 7.4
Бетулин (1)	0.46 ± 0,003	1.05 ± 0.017
3β-О-α- <i>D</i> -Глюкозид бетулина (2)	0.65 ± 0.020	1.67 ± 0.030
3β-О-β- <i>D</i> -Глюкозид бетулина (3),	0.17 ± 0.003	0.74 ± 0.008
28-О-β- <i>D</i> -Глюкозид бетулина (4)	1.55 ± 0.032	5.81 ± 0,27
3β,28-бис-О-β- <i>D</i> -глюкозид бетулина (5)	7.94 ± 0.032	13.60 ± 0,453
Дигидробетулин (6)	0.52 ± 0,004	0.83 ± 0,02
Диацетат дигидробетулина (7)	> 180	> 180
3β,28-Дигидрокси-18-лупен (8)	3.91 ± 0.11	64.00 ± 3.00
3β,28-Диацетокси-18-лупен (9)	111.75 ± 0.2	> 190
3β-Ацетокси-28-метокси-18-лупен (10)	118.20 ± 2,8	> 200
Бетулоновая кислота (11)	0.86 ± 0.01	7.09 ± 0,52
28-О-β- <i>D</i> -Глюкозид бетулоновой кислоты (12)	0.75 ± 0,01	3.22 ± 0,04
Дигидробетулоновая кислота (13)	0.99 ± 0.01	3.86 ± 0.09
28-О-β- <i>D</i> -Глюкозид дигидробетулоновой кислоты (14)	0.77 ± 0,01	5.64 ± 0,09
Платановая кислота (15)	9.6 ± 0.35	217.80 ± 4.40
3β,28-Диацетокси-18β,19β-эпоксилупан (16)	> 190	> 190
Метилловый эфир 3β-ацетокси-28-нор-17,18;18,19-дисеколупан-17,19-дион-18-овой кислоты (17)	27.15 ± 0.55	187.00 ± 3.50

Наиболее активным соединением (рН 7.4) оказался 3β-О-β-*D*-глюкозид бетулина (3). Его аналог 3β-О-α-*D*-глюкозид бетулина (2) в два с лишним раза менее активен, по сравнению со 2. Еще менее активными оказались 28-О-β-*D*-глюкозид бетулина (4) и 3β,28-бис-О-β-*D*-глюкозид бетулина (5). Сравнительно высокой активностью обладает дигидробетулин (6).

При смещении реакции среды в слабо кислую область (рН 5.6) эффективность гемолитического действия испытуемых веществ значительно

увеличивается (2–20 раз). Следует отметить, что наибольший эффект при этом наблюдался у 3 $\beta$ ,28-дигидрокси-18-лупена (**8**), бетулоновой кислоты (**11**) и платановой кислоты (**15**).

Результаты наших исследований согласуются с литературными данными, согласно которым pH инкубационной среды оказывает существенное влияние на активность тритерпеноидов хедерагенина, даммаранового и голостанового рядов.

### Литература

*Анисимов М.М., Стригина Л.И., Горовой П.Г., Аминин Д.Л., Агафонова И.Г.* Химический состав и медико-биологические свойства тритерпеновых гликозидов дальневосточного растения *Caulophyllum robustum* (семейство Berberidaceae) // Раст. ресурсы. 2000. Вып. 1. С. 107–129.

*Денисенко М.В., Одинокова Л.Э., Уварова Н.И.* Окисление тритерпенов – производных 18-лупена и 18,19-секолупана тетраоксидом рутения по улучшенной методике // Химия природ. соединений. 1989. № 5. С. 655–664.

*Денисенко М.В., Одинокова Л.Э., Денисенко В.А., Уварова Н.И.* Окисление бетулина, дигидробетулина и 3 $\beta$ ,28-дигидрокси-18-лупена тетраоксидом рутения // Химия природ. соединений. 1991. № 3. С. 430–431.

*Одинокова Л.Э., Ошиток Г.И., Денисенко В.А., Ануфриев В.Ф., Толкач А.М., Уварова Н.И.* Гликозилирование бетулина и его ацетатов в присутствии карбоната кадмия // Химия природ. соединений. 1984. № 2. С. 182–187.

*Одинокова Л.Э., Денисенко М.В., Денисенко В.А., Уварова Н.И.* Ретрореакция Михаэля производных 28-метокси-18,19-секолупан-18,19-диона // Химия природ. соединений. 1992. № 2. С. 210–215.

*Самошина Н.Ф., Денисенко М.В., Денисенко В.А., Уварова Н.И.* Синтез гликозидов тритерпеновых кислот лупановой серии // Химия природ. соединений. 2003. № 6. С. 475–481.

*Стехова С.Н., Самошина Н.Ф., Денисенко М.В., Денисенко В.А., Логачев В.В., Анисимов М.М., Уварова Н.И.* Структурно-функциональные свойства тритерпеноидов ряда лупана. I. Влияние бетулиновой кислоты и 3-о-глюкозидов бетулиновой и дигидробетулиновой кислот на рост корня проростков *Cucumis sativus* L. // Раст. ресурсы. 2002. Т. 38, вып. 2. С. 92–98.

*Уварова Н.И., Атопкина Л.Н., Самошина Н.Ф., Еляков Г.Б.* Изучение реакции конденсации полициклических спиртов с ацилгалогенозами в различных условиях // Биоорганическая химия. 1977. Т. 3, № 11. С. 1493–1502.

*Шенцова Е.Б., Анисимов М.М., Самошина Н.Ф., Денисенко М.В., Уварова Н.И.* Структурно-функциональные свойства тритерпеноидов ряда лупана. Сообщение 2. Влияние среды на гемолитическую активность бету-

линовой и дигидробетулиновой кислот и их глюкозидов // Раст. ресурсы. 2004. Вып. 2. С. 68–73.

*Denisenko M.V., Pokhilo N.D., Odinkova L.E., Denisenko V.A., Uvarova N.I.* Ruthenium tetroxide oxidation of 3 $\beta$ -acetoxy-28-hydroxy-18-lupene to tricyclic products // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37, № 29. P. 5187–5190.

Работа выполнена по проекту Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 03-04-49521) и частично поддержана грантом президента РФ (№ НШ-123.2003.3).

## **ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИКОЗИДОВ БЕТУЛИНА, БЕТУЛОНОВОЙ И ДИГИДРОБЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТ И ИХ ГЛИКОЗИДОВ**

*Е.Б. Шенцова, М.М. Анисимов, М.В. Денисенко, Н.Ф. Самошина,  
Л.Н. Атопкина, Н.И. Уварова*

*Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН,  
г. Владивосток, e-mail: anisimov@piboc.dvo.ru*

Тритерпеноиды ряда лупана привлекают внимание исследователей в последнее десятилетие ввиду широкого спектра их медико-биологического действия и технологической доступности одного из представителей этого класса бетулина. Суммарные запасы бетулина в природе значительны. Это позволяет использовать бетулин для получения новых соединений ряда лупана.

Целью данного исследования является изучение цитотоксической активности гликозидов бетулина, бетулоновой и дигидробетулоновой кислот и их глюкозидов на клетках асцитной карциномы Эрлиха *in vitro*.

Исходным соединением для синтеза всех исследованных в данной работе модифицированных тритерпеноидов лупанового ряда служил бетулин [Стехова и др., 2002]. 3 $\beta$ -О- $\alpha$ -D- и 3 $\beta$ -О- $\beta$ -D-глюкозиды бетулина (**1-4**) синтезировали по Уваровой и др. [1977]; Одинокковой и др. [1984]. Бетулоновую кислоту (**5**) и 28-О- $\beta$ -D-глюкозид бетулоновой кислоты (**6**), дигидробетулоновую кислоту (**7**) и 28-О- $\beta$ -D-глюкозид дигидробетулоновой кислоты (**8**) синтезировали по Самошиной и др. [2003].

Цитотоксическое действие тритерпеноидов лупанового ряда изучали радиометрическим методом на клетках асцитной карциномы Эрлиха (Горбач, Шенцова, 1999). Эффективность цитотоксического действия соединений

оценивали по уровню включения  $^3\text{H}$ -тимидина в кислотонерастворимую фракцию клеток карциномы Эрлиха и выражали в процентах от контроля.

Установлено, что цитотоксическая активность исследуемых веществ зависит, главным образом, от химического строения агликона, количества и места присоединения остатков глюкозы к агликону (рис.).

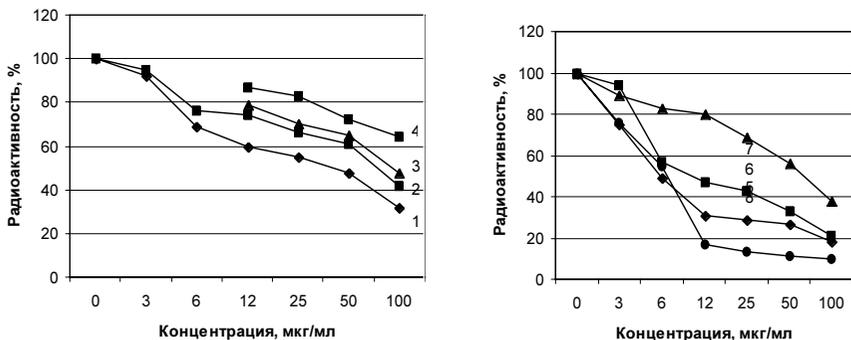


Рис. Влияние  $3\beta$ - $O$ - $\alpha$ - $D$ - (1),  $3\beta$ - $O$ - $\beta$ - $D$ - (2),  $28$ - $O$ - $\beta$ - $D$ - (3),  $3\beta,28$ -бис- $O$ - $\beta$ - $D$ -гликозидов бетулина (4), бетулоновой кислоты (5),  $28$ - $O$ - $\beta$ - $D$ - гликозида бетулоновой кислоты (6), дигидробетулоновой кислоты (7) и  $28$ - $O$ - $\beta$ - $D$  гликозида дигидробетулоновой кислоты (8) на включение  $^3\text{H}$ -тимидина в кислотонерастворимую фракцию опухолевых клеток Эрлиха

Из рис. видно, что наиболее активным соединением оказался  $3\beta$ - $O$ - $\alpha$ - $D$ -гликозид бетулина (1). При замещении  $\alpha$ - на  $\beta$ -гликозидную связь снижается активность  $3\beta$ - $O$ - $\beta$ - $D$ -гликозида бетулина (2). Активность  $28$ - $O$ - $\beta$ - $D$ -гликозида бетулина (3) остается на уровне соединения 2. Наличие двух остатков глюкозы при  $C$ -3 и  $C$ -28 у  $3\beta,28$ -бис- $O$ - $\beta$ - $D$ -гликозида бетулина (4) приводит к еще большему снижению цитотоксической активности.

$28$ -Гликозид бетулоновой кислоты (6) проявляет меньшую активность по сравнению с бетулоновой кислотой (5). Дигидробетулоновая кислота (7) более активна по сравнению с бетулоновой кислотой (5).  $28$ -гликозид дигидробетулоновой кислоты (8) оказался значительно активнее дигидробетулоновой кислоты (7).

В целом тритерпеновые кислоты и их гликозиды проявили большую активность, чем гликозиды тритерпеновых спиртов.

### Литература

Горбач В.И., Шенцова Е.Б. Цитостатические свойства новых гликолипидов, производных хитоолигосахаридов // Хим.-фарм. журнал. 1999. № 11. С. 6–8.

Одинокова Л.Э., Ошиток Г.И., Денисенко В.А., Ануфриев В.Ф., Толкач А.М., Уварова Н.И. Гликозилирование бетулина и его ацетатов в присутствии карбоната кадмия // Химия природ. соединений. 1984. № 2. С. 182–187.

Самошина Н.Ф., Денисенко М.В., Денисенко В.А., Уварова Н.И. Синтез глюкозидов тритерпеновых кислот лупановой серии // Химия природ. соединений. 2003. № 6. С. 475–481.

Стехова С.И., Самошина Н.Ф., Денисенко М.В., Денисенко В.А., Логачев В.В., Анисимов М.М., Уварова Н.И. Структурно-функциональные свойства тритерпеноидов ряда лупана. 1. Влияние бетулиновой кислоты и 3-О-глюкозидов бетулиновой и дигидробетулиновой кислот на рост корня проростков *Cucumis sativus* L // Раст. ресурсы. 2002. Вып. 2. С. 92–99.

Уварова Н.И., Атонкина Л.Н., Самошина Н.Ф., Еляков Г.Б. Изучение реакции конденсации полициклических спиртов с ацилгалогенозами в различных условиях // Биоорганич. химия. 1977. Т. 3, № 11. С. 1493–1502.

Работа выполнена по проекту Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 03-04-49521) и частично поддержана грантом президента РФ НШ-1237.2003.3.

## О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ АМИДОВ МАЛОНОВОЙ И *p*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТ

**Ф.Г. Шепель<sup>1</sup>, Д.Ф. Шепель<sup>1</sup>, А.Д. Казанов<sup>2</sup>, Ф.З. Макаев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Институт химии АН РМ, г. Кишинев, e-mail: flmacaev@cc.acad.md;*

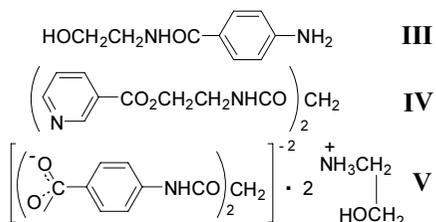
<sup>2</sup> *Одесский медицинский институт*

Производные малоновой кислоты широко используются при синтезе физиологически активных соединений. В последнее время в ряду линейных амидов малоновой кислоты было выявлено значительное количество соединений, обладающих ценным физиологическим действием. Так, N,N' – малонил-бис-*p*-аминобензоат натрия (I) по предварительным фармакологическим и клиническим данным может оказаться эффективным средством при профилактике и лечении инфаркта миокарда, гипертонии и постинсультных состояний.

Также сообщалось, что в ряду несимметричных диамидов малоновой кислоты общей формулы  $\text{RNHCOCH}_2\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{COOH}$  (II) были полу-

чены соединения, способные повышать сократительную способность миокарда и увеличивать скорость кровотока.

Судя по нашим данным, в проявлении физиологической активности существенную роль играют оба фрагмента малоновой и p-аминобензойной кислот, взаимно усиливающих друг друга при объединении их в одной молекуле диамида или моноамида малоновой кислоты.



Изучалось влияние соединений III, IV и V на артериальное давление (АД) на не наркотизированных белых крысах массой 180–200 г в дозах 5–20 мг/кг веса животных.

Соединение III в дозе 5 мг/кг понижает АД на 5–10 мм рт. ст., а в дозе 2,5 мг/кг практически не изменяет его.

Соединение IV в дозе 5 мг/кг снижает АД на 5–10 мм рт. ст., а в меньших дозах 2,5 мг/кг оно вызывает снижение АД на 15–20 мм рт. ст. на протяжении 2–2,5 часов. У соединения V при однократном внутривенном введении в дозах 5,15 мг/кг АД начинает снижаться через 10 минут и было стойко понижено (30–35 мм рт. ст.) на протяжении 3 часов.

Токсичность вещества V была определена на белых мышах ( $LD_{50} = 3667 \pm 330$  мг/кг), что на 30 % меньше токсичности I. Гипотензивный эффект вещества V исследовали на кошках под эфирномедианальным наркозом. В дозе 10 мг/кг оно не вызывало существенных изменений АД. В дозе 25 мг/кг эффект понижения АД наступает в 2 раза быстрее, чем у I ( $15' \pm 5,8'$ ). Время достижения максимального значения понижения АД наступает через  $60' \pm 5,7'$  и достигает ( $30 \pm 3,1$  мм рт. ст.) по отношению к исходному. Противоаритмическое действие вещества V изучали на белых крысах массой 180–200 г на фоне устойчивой в течение 6–7 часов аритмии, вызванной внутривенным введением аконитина в дозе 0,008 мг/кг. Если после появления аритмии ввести препарат V в дозе 15 мг/кг, то длительность аритмии сокращается на  $3 \pm 0,33$  часа, в то время как соединение I сокращает аналогичную аритмию всего на  $1 \pm 0,12$  часа. Сокращение длительности аритмии соединением V находится на одном уровне с противоаритмическим препаратом новокаинамидом. Замена катиона натрия у I соединения на  $\beta$ -оксиэтиламмонийный катион не снижает гипотензивного действия аниона соединения I, но придаёт ему значительное противоаритмическое свойство и дополнительно приводит к увеличению времени свёртываемости крови. Антикоагулянтное действие V было выявлено на белых крысах на фоне 10-дневного однократного внутримышечного введения дозы 15 мг/кг препарата V, в результате чего свёртываемость крови увеличилась до  $11' \pm 1,5'$  по сравнению с соединением I и контролем ( $8' \pm 1,5'$ ).

## АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

### А

Абдрахманов И.Б. 47  
Абдулгалимова А.У. 149  
Абдуллин М.И. 75, 136  
Абзаева К.А. 144  
Авдеева Е.Г. 129  
Агеева А.Ф. 152  
Адаменко А.А. 104  
Алдошин С.М. 173  
Александрова Г.П. 138, 178  
Алехина И.Е. 140  
Амосов В.В. 120  
Андропова В.Л. 3  
Аникеенок М.О. 63  
Аникина Л.В. 190, 191  
Анисимов М.М. 79, 168, 207, 210  
Ануфриев В.Ф. 79, 104  
Аржанников А.Б. 83  
Артемова Н.П. 60  
Аслямова А.А. 181  
Атопкина Л.Н. 207, 210  
Афанасьев И.Б. 57

### Б

Бабаниязов Х.Х. 183  
Бабенышева А.В. 45  
Бабкин В.А. 17  
Бабкин Д.В. 17  
Бадькова Л.А. 156  
Базунова М.В. 85  
Байбулатова Н.З. 25  
Байкалова Л.В. 183  
Байкова И.П. 102  
Байматов В.Н. 26  
Бакунина И.Ю. 104  
Балтина Л.А. 12  
Балтина Л.А. (мл.) 36

Баринов В.А. 183  
Баскакова З.М. 37  
Басченко Н.Ж. 36, 193  
Бачурин С.О. 7  
Башкатов С.А. 28, 34  
Беланов Е.Ф. 37  
Белевич И.О. 45  
Беленкова Н.Г. 99, 100  
Белозерская Г.Г. 144  
Белостоцкий Н.И. 59  
Березинский Л.А. 181  
Берлянд А.С. 163  
Бесолов А.М. 50  
Бирюкова О.В. 138  
Болкунов А.В. 184  
Борисенко А.В. 110  
Борисенков М.Ф. 154  
Борисов И.М. 152, 156  
Бородин А.С. 168, 170  
Ботева А.А. 21  
Бояковская Т.Г. 90, 175  
Брызгалов А.О. 177, 187  
Буравлёв Е.В. 22

### В

Вакуленко И.А. 63  
Вакулин И.В. 56  
Валиева З.А. 69  
Валиуллина З.Р. 24  
Валова М.С. 31, 175  
Васильев В.Г. 83, 188  
Вафина Г.Ф. 77  
Вашурина И.Ю. 123, 198, 204  
Веськина Н.А. 28  
Вечёркин В.В. 112  
Вислобоков А.И. 127  
Вихарев Ю.Б. 190, 191  
Влад Л.А. 53

Власова Е.А. 123  
Власова Л.И. 25  
Волков А.А. 139  
Волошина А.Д. 203  
Воронков М.Г. 144  
Выштакалюк А.Б. 124, 146

### Г

Габдрахманова С.Ф. 193  
Гадомский Т.Я. 140  
Гайфутдинова Р.К. 26  
Галегов Г.А. 3  
Галин Ф.З. 41, 50, 77, 160  
Галлямова Э.У. 102  
Галяутдинов И.В. 28  
Гамалевич Г.Д. 57  
Гамаюрова В.С. 133  
Гармонов С.Ю. 192  
Гатауллин Р.Р. 47  
Гданец М. 53  
Гилязов А.Ф. 28  
Гиниятуллин Р.Х. 203  
Гольшева Е.А. 191  
Григорьев Е.Г. 144  
Грищенко Л.А. 138, 178  
Груздева Т.П. 82  
Гудима А.П. 51  
Гурмизов Е.П. 114  
Гусаков В.Н. 140  
Гусихина М.С. 153  
Гюнтер Е.А. 127

### Д

Денисенко М.В. 207, 210  
Деребеева А.П. 175  
Джахангиров Ф.Н. 193  
Джемилев У.М. 67  
Дикусар Е.А. 61  
Долгих М.П. 184  
Дубровина В.И. 178  
Дьяконов В.А. 67

### Е

Евдокимова К.В. 92  
Егуткин Н.Л. 82  
Еременко Л.Т. 95  
Ермаков А.Р. 183  
Ефремов Ю.Я. 98, 192

### Ж

Жданкина Г.М. 9  
Жидков Е.А. 144  
Жилицкая Л.В. 144

### З

Зарудий Ф.С. 193  
Звягинцева Т.Н. 104  
Земнухова Л.А. 20  
Зефиоров Н.С. 7  
Зимин Ю.С. 152  
Зимнякова О.Е. 141  
Зобов В.В. 146, 181, 201, 203  
Золин Б.А. 88  
Зорин В.В. 129, 160, 162, 166  
Зуева М.Н. 31

### И

Ибрагимов А.Г. 67  
Иванова Н.А. 24  
Ильинская О.Н. 63  
Исай С.В. 20  
Исмагилова А.Ф. 36

### К

Казаков П.Н. 29  
Казанов А.Д. 212  
Калимуллина Л.Я. 160  
Калинников Ю.А. 123, 198, 204  
Калистратова Т.А. 85  
Калыгина А.В. 63  
Карасева А.Н. 124, 146  
Карачурина Л.Т. 41  
Карлин В.В. 124, 146  
Карманов А.П. 154

Карпенко М.А. 87  
Касрадзе В.Г. 41  
Катаев В.Е. 31  
Качалина А.В. 116  
Кешишян Э.А. 70  
Кислицин А.Н. 141  
Китайкина О.В. 56  
Клабукова И.Н. 141  
Клименко И.П. 32  
Клочков С.Г. 7  
Кнышенко О.В. 34  
Кобальчик Е.В. 57  
Коган А.С. 144  
Козлов Н.Г. 61  
Колесов С.В. 149  
Колзунова Л.Г. 17, 87  
Кольцова Е.А. 104  
Комиссарова Н.Г. 99, 100  
Комлева Е.В. 162  
Кондратенко Р.М. 36  
Конкина И.Г. 26  
Коновалова Н.П. 173  
Кононова С.В. 139, 142  
Королева А.А. 41  
Котовская С.К. 37  
Кочева Л.С. 154  
Кочнева Е.Г. 138  
Краснов М.С. 106, 114, 116, 117  
Краснова В.А. 39  
Красных О.П. 21  
Крышталь Г.В. 9  
Кузнецов И.В. 60  
Кузнецов Р.А. 198, 204  
Кузнецова О.Ю. 133  
Куковинец О.С. 41, 75, 136  
Кулик Н.В. 203  
Куткин А.В. 15, 44  
Кухарева Т.С. 39  
Кучин А.В. 10, 22, 29, 41, 63  
Кушнир С.Р. 128

## Л

Лагодзинская Г.В. 95  
Лаева А.А. 55  
Ланцова А.В. 146  
Ларионов Л.П. 90, 175  
Липунова Г.Н. 55  
Лисовенко Н.Ю. 45  
Лисовская Н.А. 45  
Лихацкая Г.Н. 168, 170  
Лихачева Н.А. 47  
Логинов О.Н. 85  
Лукина Е.С. 48  
Львов Д.К. 3  
Люборадский Р. 52

## М

Майстренко В.Н. 26, 140  
Макаев Ф.З. 14, 50, 51, 52, 53, 212  
Макара Н.С. 41, 193  
Макаров В.А. 144  
Макаров С.В. 123  
Макарова Е.В. 87  
Максименко А.В. 170  
Малиновский С.Т. 52, 53  
Малков Ю.А. 17  
Мальхина Л.С. 144  
Маргасюк Д.В. 117  
Медведева Е.Н. 17  
Медведева С.А. 138  
Медведева С.А. 178  
Мельникова Н.Б. 138, 139, 141,  
142, 153  
Милицина О.И. 31  
Миндубаев А.З. 124  
Минзанова С.Т. 124, 146  
Миронов В.Ф. 124, 146  
Миронова Л.Г. 124  
Мирсаев Т.Д. 90  
Мифтахов М.С. 24  
Монаков Ю.Б. 149, 152, 154, 156  
Мордовской Г.Г. 31

Мударисова Р.Х. 156  
Муйдинов М.Р. 159  
Муллагалиев И.Р. 157  
Мурза М.М. 26

## Н

Назаров А.М. 85  
Назарова П.А. 108  
Нестеров Л.В. 124  
Нечипоренко С.П. 183  
Нигматов А.Г. 9, 59  
Никитина Л.Е. 60, 63  
Никишин Г.И. 15, 44  
Николаев А.Е. 203  
Нифантьев Э.Е. 39  
Новиков В.Л. 72, 104  
Носик Д.Н. 3  
Носова Э.В. 55  
Нурминский Е.А. 168, 170

## О

Огибин Ю.Н. 15, 44  
Одинокое В.Н. 28, 34, 48  
Орехов А.Н. 9  
Орешко Г.В. 95  
Осминин А.Г. 188  
Остроухова Л.А. 17

## П

Парфенова Т.И. 34  
Пегова И.А. 142  
Перетятко Л.П. 198, 204  
Перова Н.М. 37  
Петухова Н.И. 129, 160, 162, 166  
Погорелова А.С. 198, 204  
Погорельцев В.И. 192  
Покровский А.Г. 12, 37  
Понамарёва Е.Г. 195  
Понеделькина И.Ю. 48  
Похило Н.Д. 79, 104  
Прокопов А.А. 163  
Прокофьева Н.Г. 72

Прошева В.И. 127  
Пылаева С.И. 128

## Р

Радбиль А.Б. 88, 128  
Радбиль Б.А. 88, 128  
Радул О.М. 52  
Рахматуллина Ю.Р. 129  
Резник В.С. 192, 203  
Рейсер Г.В. 131  
Риккель М.А. 201  
Романова Л.Б. 95  
Рубцова С.А. 29  
Русинов Г.Л. 31  
Рыбакова Е.Ю. 112, 119  
Рыбина А.В. 56

## С

Салимова Е.В. 41  
Самошина Н.Ф. 207, 210  
Санина Н.А. 173  
Сарыева О.П. 198, 204  
Сафонова Е.Ю. 192  
Сашенкова Т.Е. 173  
Седова В.Ф. 187  
Селимова Л.М. 3  
Семенов В.Э. 98, 192, 203  
Семенова Е.А. 160  
Семчиков Ю.Д. 153  
Серебряков Э.П. 9, 57, 59  
Сигаева Н.Н. 149  
Сиразиева Е.В. 60  
Скатецкий В.В. 61  
Сорокина И.В. 177, 187  
Сорокина С.М. 92  
Софронов А.В. 60  
Спивак А.Ю. 34  
Спирихин Л.В. 99, 100, 102  
Станкевич В.К. 183  
Старцева В.А. 60, 63  
Стробыкина И.Ю. 31  
Стынгач Е.П. 53

Субботина С.Н. 29  
Суворов А.Л. 90  
Супрун М.В. 57  
Суфиярова Р.Ш. 48  
Сучкова Е.В. 166  
Сысоева М.А. 133

## Т

Талипов Р.Ф. 56  
Танклаева И.А. 71  
Терентьев А.О. 15, 44  
Тертов В.В. 9  
Тлегенов Р.Т. 65, 66  
Толстикова А.Г. 31, 12, 36  
Толстикова Т.Г. 156, 177, 184, 187  
Томилов Ю.В. 32  
Торопцова Е.М. 203  
Трифонов Е.В. 168, 170  
Трофимов А.Н. 141  
Трофимов Б.А. 183  
Туктаров А.Р. 67  
Тускаев А.Х. 69, 70, 71  
Тускаев В.А. 69, 70, 71

## У

Уварова Н.И. 207, 210

## Ф

Фадеева Т.В. 144  
Федорова О.В. 31  
Филатова Л.В. 9  
Фролова Л.Л. 63

## Х

Хабибрахманова В.Р. 133  
Хабидулина И.И. 166  
Хайритдинова Э.Д. 102  
Хисамутдинова Р.Ю. 193  
Хонина Т.Г. 90, 92, 175

## Ц

Цырина Е.М. 102

## Ч

Чарушин В.Н. 37, 55  
Черкасова О.А. 195  
Чернов С.В. 184  
Чукичева И.Ю. 22  
Чупахин О.Н. 37, 90

## Ш

Шадрина Е.В. 92  
Шарафутдинова Д.Р. 98, 192  
Шевченко Л.С. 72, 79  
Шенцова Е.Б. 207, 210  
Шепелевич И.С. 56  
Шепель Д.Ф. 212  
Шепель Ф.Г. 212  
Шестак О.П. 72, 104  
Широков А.В. 157  
Шитикова О.В. 24, 99, 100  
Шкапова Ю.А. 88  
Шкляев Ю.В. 190, 191  
Шкорина Е.Д. 20  
Шкурко О.П. 187  
Шмидт Э.Н. 128  
Шулишов Е.В. 32

## Ю

Юмагулова Р.Х. 149  
Юнусов М.С. 25, 77, 99, 100, 102, 124

## Я

Яковлева И.М. 75  
Якубовская А.Я. 79, 104  
Ямалеев А.М. 135  
Ямалеева А.А. 135  
Ямансарова Э.Т. 75, 136  
Ямникова С.С. 3  
Яхина Г.Р. 77

## С

Sinatl J. 12

**ДЛЯ ЗАМЕТОК**

# Содержание

*Галегов Г.А., Андропова В.Л., Носик Д.Н., Селимова Л.М., Ямникова С.С., Львов Д.К.* Синтетические лекарственные средства и интерферон в лечении распространенных социально значимых вирусных инфекций .....3

*Клочков С.Г., Бачурин С.О., Зефиоров Н.С.* Ингибиторы сигнальных путей на основе природных соединений и направленная терапия рака .....7

## Раздел 1. Химия и технология лекарственных средств

*Серебряков Э.П., Жданкина Г.М., Крышталъ Г.В., Нигматов А.Г., Орехов А.Н., Тертов В.В., Филатова Л.В.* Аналоги фитановой кислоты – активаторы холестерин-эстеразы печени человека .....9

*Кучин А.В.* Синтез новых терпеноидов – потенциальных лекарственных препаратов для лечения онкологических заболеваний .....10

*Балтина Л.А., Покровский А.Г., J. Cinatl, Толстиков Г.А.* Селективные трансформации и противовирусная активность тритерпеновых веществ солодкового корня и их производных .....12

*Макаев Ф.З.* Дизайн, синтез и антитуберкулезная активность новых 5-арил-2-тио-1,3,4-оксадиазолов .....14

*Терентьев А.О., Куткин А.В., Огибин Ю.Н., Никишин Г.И.* Новый подход к пероксидной функционализации карбонильных соединений синтез потенциальных противомаларийных препаратов .....15

*Бабкин В.А., Малков Ю.А., Медведева Е.Н., Бабкин Д.В., Колзунова Л.Г., Остроухова Л.А.* Разработка и внедрение способа промышленного производства арабиногалактана для медицины, пищевой промышленности и сельского хозяйства .....17

*Шкорина Е.Д., Исай С.В., Земнухова Л.А.* Исследование состава липидов в отходах производства риса и гречихи .....20

*Ботева А.А., Красных О.П.* Синтез и биологическая активность производных 4-хинолона .....21

*Буравлёв Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В.* Потенциальные физиологически активные вещества – аминотерпенофенолы и пренилированные фенолы .....22

*Валиуллина З.Р., Иванова Н.А., Шитикова О.В., Мифтахов М.С.* Хиральные блоки для циклопентаноидов из D-рибозы .....24

<i>Власова Л.И., Байбулатова Н.З., Юнусов М.С.</i> Синтез производных нового класса соединений ряда 9-тиа-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9,9-диоксидов	25
<i>Гайфутдинова Р.К., Конкина И.Г., Байматов В.Н., Мурза М.М., Майстренко В.Н.</i> Синтез и биологическая активность комплексного соединения хлорида меди с пирановым производным анилина	26
<i>Гилязов А.Ф., Веськина Н.А., Галаятдинов И.В., Башкатов С.А., Одинокоев В.Н.</i> Синтез и противовоспалительная активность производных 20-гидроксиэксидона	28
<i>Казаков П.Н., Субботина С.Н., Рубцова С.А., Кучин А.В.</i> Синтез терпеновых сульфидов борнанового и ментанового ряда – потенциальных физиологически активных соединений	29
<i>Катаев В.Е., Милицина О.И., Стробыкина И.Ю., Федорова О.В., Валова М.С., Русинов Г.Л., Зуева М.Н., Мордовской Г.Г., Толстиков А.Г.</i> Синтез и противотуберкулезная активность диэфиров на основе изостевиола и дикарбоновых кислот	31
<i>Клименко И.П., Шулишов Е.В., Томилов Ю.В.</i> Возможные пути разложения N-нитрозо-N-циклопропилмочевин <i>in vivo</i>	32
<i>Кнышенко О.В., Парфенова Т.И., Спивак А.Ю., Одинокоев В.Н., Башкатов С.А.</i> Синтез и гепатопротекторная активность полизамещенных хроманов и бензохроманов	34
<i>Кондратенко Р.М., Балтина Л.А. (мл.), Басченко Н.Ж., Исмагилова А.Ф., Толстиков Г.А.</i> Синтез новых иммунотропных конъюгатов 18β- и 18α-глицерризиновой кислоты с аминокислотами	36
<i>Котовская С.К., Чарушин В.Н., Баскакова З.М., Перова Н.М., Чупахин О.Н., Покровский А.Г., Беланов Е.Ф.</i> Фторсодержащие бензимидазолы: синтез и противовирусная активность	37
<i>Краснова В.А., Кухарева Т.С., Нифантьев Э.Е.</i> Дигидрокверцетин в реакции моноалкиламинометилирования	39
<i>Куковинец О.С., Касрадзе В.Г., Салимова Е.В., Галин Ф.З., Макара Н.С., Карачурина Л.Т., Кучин А.В., А.А.Королева</i> Эфиры полипренилуксусных кислот в качестве гастрозащитных средств	41
<i>Куткин А.В., Терентьев А.О., Огибин Ю.Н., Никишин Г.И.</i> Новый селективный метод синтеза геминальных алкоксипероксидов – потенциальных противомаларийных препаратов	44
<i>Лисовенко Н.Ю., Лисовская Н.А., Бабенышева А.В., Белевич И.О.</i> Синтез и антимикробная активность замещенных бензоксазинонов и хиноксалинов	45
<i>Лихачева Н.А., Гатауллин Р.Р., Абдрахманов И.Б.</i> Реакция 1,3а,4,8b-тетрагидроциклопент[б]индоллов с дихлоркарбеном	47

<i>Лукина Е.С., Понеделькина И.Ю., Суфиярова Р.Ш., Одинокое В.Н.</i> Противовоспалительные и анальгезирующие свойства модифицированных гликозаминогликанов .....	48
<i>Макаев Ф.З., Бесолов А.М., Галин Ф.З.</i> (+)-4- $\alpha$ -ацетил-2-карен в электрохимическом синтезе предшественников хиральных [8.4.0]тетрадеканов ....	50
<i>Макаев Ф.З., Гудима А.П.</i> Первый синтез криптомерлона из $\alpha$ -пинена .....	51
<i>Макаев Ф.З., Радул О.М., Малиновский С.Т., Люборадский Р.</i> Новое спирооксиндольное соединение: синтез, молекулярная и кристаллическая структура .....	52
<i>Макаев Ф.З., Стынгач Е.П., Влад Л.А., Малиновский С.Т., Гданец М.</i> Синтез и структура (1S,2S,4aS,8aS)- <i>n</i> -( <i>n</i> -аллилдиаминометантион)-1-(2-гидрокси-2,5,5,8а-тетраметил-декагидронафталил) ацетамида .....	53
<i>Носова Э.В., Лаева А.А., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н.</i> Фторсодержащие производные [1,3]бензотиазинона, имидазо[2,1- <i>b</i> ]бензотиазинона и бензтиазоло[2,3- <i>c</i> ] [1,2,4]триазола, обладающие туберкуластической активностью .....	55
<i>Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Вакулин И.В., Талипов Р.Ф., Китайкина О.В.</i> Трансформация диацетата бетулина по реакции принса .....	56
<i>Серебряков Э.П., Гамалевич Г.Д., Афанасьев И.Б., Супрун М.В., Кобальчик Е.В.</i> Антиоксидантные свойства обоих антиподов хромана mdl-73404 .....	57
<i>Серебряков Э.П., Нигматов А.Г., Белостоцкий Н.И.</i> Синтез и антиульцерогенные свойства производных и аналогов фарнезилуксусной кислоты .....	59
<i>Сиразиева Е.В., Старцева В.А., Никитина Л.Е., Артемова Н.П., Софронов А.В., Кузнецов И.В.</i> Синтез сульфидов ментанового ряда на основе (-)-карвона .....	60
<i>Скاتهцкий В.В., Дикусар Е.А., Козлов Н.Г.</i> Синтез 4-(10,10-диметил-8-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[с]акридин-7-ил)-2-метокси(этокси)-фениловых эфиров, обладающих бактерицидной активностью .....	61
<i>Старцева В.А., Никитина Л.Е., Вакуленко И.А., Калыгина А.В., Фролова Л.Л., Кучин А.В., Анিকেенок М.О., Ильинская О.Н.</i> Синтез тиолов с терпеновым фрагментом .....	63
<i>Тлегенов Р.Т.</i> Синтез и биологическая активность <i>o</i> -ацильных производных <i>n</i> - $\beta$ -(оксиэтил)анабазина .....	65
<i>Тлегенов Р.Т.</i> Синтез и противогрибковая активность лупининового эфира 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты .....	66
<i>Туктаров А.Р., Дьяконов В.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М.</i> Каталитический синтез фуллеропирролидиновых производных фенола .....	67
<i>Тускаев В.А., Валиева З.А., Тускаев А.Х.</i> Синтез 3-ацетил-5-гидроксиметил-8-метил-2-оксо-2 <i>H</i> -пирано-[2,3- <i>c</i> ]пиридина .....	69

<i>Тускаев В.А., Кешишян Э.А., Тускаев А.Х.</i> Синтез производных куместрола.....	70
<i>Тускаев В.А., Танклаева И.А., Тускаев А.Х.</i> Синтез новых производных 1,2,3,4-тетрагидро- $\beta$ -карболина с потенциальной антиоксидантной активностью .....	71
<i>Шестак О.П., Новиков В.Л., Прокофьева Н.Г., Шевченко Л.С.</i> Синтез и биологическая активность моно- и бициклических серосодержащих $\beta, \beta'$ -трикетонов циклопентенового ряда .....	72
<i>Яковлева И.М., Ямансарова Э.Т., Куковинец О.С., Абдуллин М.И.</i> Аминопроизводные сахарозы – удобные интермедиаты для получения различных физиологически активных веществ .....	75
<i>Яхина Г.Р., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З., Юнусов М.С.</i> Синтез 6-замещенных производных 1-карбоксиэтил-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она – потенциальных антиаритмиков .....	77
<i>Якубовская А.Я., Похило Н.Д., Ануфриев В.Ф., Шевченко Л.С., Анисимов М.М.</i> Антимикробная активность соединений нафтазаринового ряда .....	79
<i>Егуткин Н.Л., Груздева Т.П.</i> Эффективное экстракционное выделение лабильных биологически активных веществ .....	82
<i>Васильев В.Г., Аржанников А.Б.</i> Каменьлизирующая зубная паста .....	83
<i>Назаров А.М., Логинов О.Н., Калистратова Т.А., Базунова М.В.</i> Изучение возможности внедрения в производство субстанции препарата кепанат на ГУП «Опытный завод АН РБ» .....	85
<i>Колзунова Л.Г., Карпенко М.А., Макарова Е.В.</i> Окислительно-восстановительные процессы в экстрактах дикорастущего сырья .....	87
<i>Радбиль А.Б., Радбиль Б.А., Шкапова Ю.А., Золин Б.А.</i> Получение кислородсодержащих производных монотерпеноидов из скипидара и их использование в медицине .....	88
<i>Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Мирсаев Т.Д., Бояковская Т.Г., Суворов А.Л., Чупахин О.Н.</i> Кремнийорганические глицерогидрогели – новая мазевая основа фармацевтических композиций с широким спектром применения в медицине ....	90
<i>Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Евдокимова К.В., Сорокина С.М.</i> К вопросу о механизме образования биологически активных глицерогидрогелей на основе глицератов кремния и титана .....	92

## Раздел 2. Методы структурного анализа биологически активных веществ

<i>Лагодзинская Г.В., Романова Л.Б., Орешко Г.В., Еременко Л.Т.</i> Применение методов ЯМР $^1\text{H}$ , $^{31}\text{P}$ , $^{13}\text{C}$ при синтезе и исследовании свойств биологически активных соединений – доноров оксида азота .....	95
--	----

<i>Шарафутдинова Д.Р., Семенов В.Э., Ефремов Ю.Я.</i> Масс-спектрометрическое исследование гликозидов <i>Aloe vera</i> .....	98
<i>Шитикова О.В., Комиссарова Н.Г., Н.Г. Беленкова, Спирихин Л.В., Юнусов М.С.</i> Спектроскопия ЯМР $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ 28-нор-производных тритерпеноидов лупанового ряда .....	99
<i>Шитикова О.В., Комиссарова Н.Г., Беленкова Н.Г., Спирихин Л.В., Юнусов М.С.</i> Спектроскопия ЯМР $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ гем-дигалогеноциклопропановых производных лупанового и олеананового рядов .....	100
<i>Спирихин Л.В., Хайритдинова Э.Д., Галлямова Э.У., Цырлина Е.М., Байкова И.П., Юнусов М.С.</i> Структура продуктов трансформаций ликоктонина по данным спектров ЯМР $^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}$ , 1М и 2М экспериментов.....	102

### Раздел 3. Структура, функция и биологическая активность соединений природного происхождения

<i>Бакунина И.Ю., Адаменко А.А., Шестак О.П., Якубовская А.Я., Похило Н.Д., Кольцова Е.А., Звягинцева Т.Н., Новиков В.Л., Ануфриев В.Ф.</i> Функционально-замещенные 5-гидрокси- и 5,8-дигидрокси-1,4-нафтохиноны как ингибиторы $\alpha$ -D-галактозидазы из морской бактерии <i>pseudoalteromonas</i> sp .....	104
<i>Краснов М.С.</i> Регуляторные белки тканей глаза позвоночных, проявляющие биологическую активность в сверхмалых дозах .....	106
<i>Назарова П.А.</i> Исследование регуляторных белков, выделенных из желез внутренней секреции .....	108
<i>Борисенко А.В.</i> Биологически активные в сверхмалых дозах регуляторные белки, выделенные из тканей млекопитающих .....	110
<i>Вечёркин В.В., Рыбакова Е.Ю.</i> Изучение физико-химических свойств сывороточных регуляторных белков, проявляющих биологическую активность в сверхмалых дозах.....	112
<i>Гурмизов Е.П., Краснов М.С.</i> Антикатарактальный эффект регуляторного белка, выделенного из хрусталика глаза быка .....	114
<i>Качалина А.В., Краснов М.С.</i> Изучение регуляторного белка, выделенного из склеры глаза быка .....	116
<i>Маргасюк Д.В., Краснов М.С.</i> Влияние регуляторного белка, выделенного из роговицы глаза быка, на процессы ранозаживления роговицы глаза тритона .....	117
<i>Рыбакова Е.Ю.</i> Изучение регуляторного белка, выделенного из костной ткани млекопитающих .....	119
<i>Амосов В.В.</i> Изучение антиоксидантной емкости цианобактерий гидротерм Камчатки.....	120

<i>Вашиурин И.Ю., Макаров С.В., Калинин Ю.А., Власова Е.А.</i> Гуматы – эффективные катализаторы диспропорционирования супероксида .....	123
<i>Минзанова С.Т., Карасева А.Н., Миронов В.Ф., Карлин В.В., Выштакалюк А.Б., Миронова Л.Г., Миндубаев А.З., Юнусов М.С., Нестеров Л.В.</i> Оценка состава масла семян растения рода <i>Oenothera L.</i> ....	124
<i>Прошева В.И., Гюнтер Е.А., Вислобоков А.И.</i> Мембранотропное действие полисахаридов, выделенных из каллусной культуры смолевки обыкновенной <i>Oberna behen</i> .....	127
<i>Радбиль Б.А., Кушнир С.Р., Шмидт Э.Н., Радбиль А.Б., Пылаева С.И.</i> Состав и биологическая активность смолы нейтральной листовенничной .....	128
<i>Рахматуллина Ю.Р., Авдеева Е.Г., Петухова Н.И., Зорин В.В.</i> Исследование влияния концентрации цитрата натрия на рост и активность гриба <i>Mortierella alpina</i> 18-1 .....	129
<i>Рейсер Г.В.</i> Липиды почек тополя бальзамического .....	131
<i>Хабибрахманова В.Р., Сысоева М.А., Кузнецова О.Ю., Гамаюрова В.С.</i> Исследование липидного состава водных извлечений чаги I. Липиды, извлекаемые этилацетатом .....	133
<i>Ямалеева А.А., Ямалеев А.М.</i> Перспективы применения лектинов лекарственных растений в медицине .....	135
<i>Ямансарова Э.Т., Куковинец О.С., Абдуллин М.И.</i> Плодовые оболочки гречихи – важный источник флавоноидов .....	136
<i>Бирюкова О.В., Кочнева Е.Г., Мельникова Н.Б., Медведева С.А., Александрова Г.П., Грищенко Л.А.</i> Физико-химическое обоснование совместимости природных флавоноидных антиоксидантов с арабиногалактановыми комплексами благородных металлов .....	138
<i>Волков А.А., Кононова С.В., Мельникова Н.Б.</i> Комплексы физиологически активных веществ с ионами $Cu^{2+}$ каталитического центра церулоплазмينا .....	139
<i>Гадомский Т.Я., Гусаков В.Н., Майстренко В.Н., Алехина И.Е.</i> Термодинамика молекулярных комплексов эритромицина с ароматическими нитропроизводными .....	140
<i>Зимнякова О.Е., Клабукова И.Н., Кислицин А.Н., Мельникова Н.Б., Трофимов А.Н.</i> Монослой и везикулярные системы физиологически активных производных бетулинола как модель взаимодействия с биомембраной.....	141
<i>Пегова И.А., Кононова С.В., Мельникова Н.Б.</i> Минерало-биотические комплексы дигидрокверцетин-аспарагинаты металлов.....	142

## Раздел 4. Биотехнология и модификация физиологически активных природных полимеров и низкомолекулярных соединений

- Воронков М.Г., Абзаева К.А., Жилицкая Л.В., Фадеева Т.В., Коган А.С., Григорьев Е.Г., Жидков Е.А., Белозерская Г.Г., Мальхина Л.С., Макаров В.А.* Металлические соли полиакриловой кислоты – новое поколение гемостатиков с широким спектром биологической активности.....144
- Выштакалюк А.Б., Карасева А.Н., Миронов В.Ф., Карлин В.В., Минзанова С.Т., Зобов В.В., Ланцова А.В.* Водорастворимые металлокомплексы пектиновых полисахаридов как основа для получения перспективных противоанемических препаратов .....146
- Абдулгалимова А.У., Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Юмагулова Р.Х., Монаков Ю.Б.* Кинетическая неоднородность металлоценовых иницилирующих систем в комплексо-радикальной полимеризации стирола медицинского назначения .....149
- Агеева А.Ф., Зимин Ю.С., Борисов И.М., Монаков Ю.Б.* Получение модифицированных олигомеров поливинилового спирта .....152
- Гусихина М.С., Семчиков Ю.Д., Мельникова Н.Б.* Стабилизирующий эффект сополимеров на основе стирол-*N*-винилпирролидон и стирол-4-винилпиридин на состояние липосом .....153
- Кочева Л.С., Борисенков М.Ф., Карманов А.П., Монаков Ю.Б.* Новые направления практического использования лигнина в медицинских целях .....154
- Мударисова Р.Х., Бадькова Л.А., Толстикова Т.Г., Борисов И.М., Монаков Ю.Б.* Физиологическая активность комплексов поли- и олигосахаридов на основе арабиногалактана сибирской лиственницы с 5-аминосалициловой кислотой ....156
- Муллагалиев И.Р., Широков А.В.* Получение олигохитозанов в присутствии хитозаназ *Vacillus sp.* 522 и G2-P .....157
- Муйдинов М.Р.* Синтез биосовместимых сорбентов для биотехнологии и медицины, модифицированных химически связанным наноразмерным слоем фторполимера .....159
- Калимуллина Л.Я., Семенова Е.А., Петухова Н.И., Галин Ф.З., Зорин В.В.* Биотрансформация бетулина в присутствии глюкозы .....160
- Комлева Е.В., Петухова Н.И., Зорин В.В.* Интенсификация получения оптически активных синтонов низкомолекулярных биорегуляторов и биопап с помощью микроорганизмов .....162
- Прокопов А.А., Берлянд А.С.* Биотрансформация новых психотропных средств ....163
- Хабибуллина И.И., Сучкова Е.В., Петухова Н.И., Зорин В.В.* Интенсификация биокаталитических методов получения оптически активных синтонов  $\alpha$ -токоферола .....166

## Раздел 5. Компьютерное моделирование в исследовании структурных основ активности БАВ

*Лихацкая Г.Н., Бородина А.С., Трифонов Е.В., Нурминский Е.А., Анисимов М.М.* Компьютерное моделирование взаимодействия бетулиновой кислоты и ее производных с интегразой вируса СПИДА.....168

*Лихацкая Г.Н., Бородина А.С., Трифонов Е.В., Нурминский Е.А., Максименко А.В.* Пространственная структура гиалуронидазы *Bos taurus* и теоретическое изучение структуры ее комплексов с низкомолекулярными лигандами .....170

## Раздел 6. Фармакология биологически активных веществ

*Алдошин С.М., Санина Н.А., Коновалова Н.П., Сашенкова Т.Е.* Противоопухолевая активность нитрозильных комплексов железа .....173

*Бояковская Т.Г., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г., Валова М.С., ДЕРЕБЕЕВА А.П.* Исследование влияния кремнийорганического глицероидрогеля на липидный спектр .....175

*Брызгалов А.О., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В.* Эффект клатратообразования гликозидов с различными фармаконами .....177

*Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Дубровина В.И., Медведева С.А.* Полиальдегид арабиногалактана, повышающий иммунный статус организма .....178

*Аслямова А.А., Березинский Л.А., Зобов В.В.* Комплексный подход к оценке опасности синтезируемых соединений на примере нового класса ингибиторов АХЭ млекопитающих .....181

*Бабаниязов Х.Х., Байкалова Л.В., Станкевич В.К., Баринов В.А., Ермаков А.Р., Нечипоренко С.П., Трофимов Б.А.* Применение бис(1-винилимидазол)-диацетатацинка в качестве гепатопротектора и адаптогена .....183

*Болкунов А.В., Долгих М.П., Толстикова Т.Г., Чернов С.В.* Оценка ноотропной активности новых производных ламбертиановой кислоты .....184

*Брызгалов А.О., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Седова В.Ф., Шкурко О.П.* Антиаритмическая активность производных 4,6-диарил-5-нитродигидропиримидин-2-она и их влияние на артериальное давление крыс .....187

*Васильев В.Г., Осминин А.Г.* Средство для рентгеноконтрастирования .....188

*Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Шкляев Ю.В.* Анальгетическое средство из группы 3,4-дигидроизохинолина .....190

*Гольшиева Е.А., Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Шкляев Ю.В.* Биологически активные пергидроиндолины, влияющие на серотонинергическую систему ....191

*Ефремов Ю.Я., Погорельцев В.И., Шарафутдинова Д.Р., Гармонов С.Ю., Сафонова Е.Ю., Семенов В.Э., Резник В.С.* Изучение диссоциативной ионизации ксимедона и его фармакокинетики .....192

<i>Хисамутдинова Р.Ю., Джахангиров Ф.Н., Габдрахманова С.Ф., Макара Н.С., Зарудий Ф.С., Басченко Н.Ж.</i> Антиаритмическая активность глиалина .....	193
<i>Черкасова О.А., Понамарёва Е.Г.</i> Влияние фукозоспецифичного лектина на процесс гибели адипоцитов .....	195
<i>Погорелова А.С., Кузнецов Р.А., Вашурина И.Ю., Калинин Ю.А., Сарыева О.П., Перетятко Л.П.</i> Препарат из торфа для акушерства, гинекологии и перинатологии .....	198
<i>Риккель М.А., Зобов В.В.</i> Изучение спектра психотропной активности нового урацилсодержащего аналога галоперидола на крысах .....	201
<i>Семенов В.Э., Волошина А.Д., Торопцова Е.М., Кулик Н.В., Зобов В.В., Гиниятуллин Р.Х., Николаев А.Е., Резник В.С.</i> Антимикробная активность пиримидинофанов и изоструктурных им ациклических соединений, содержащих кватернизированные атомы азота в полиметиленовых мостиках .....	203
<i>Сарыева О.П., Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П., Вашурина И.Ю., Калинин Ю.А., Погорелова А.С.</i> Влияние гуминовых соединений различного происхождения на иммунные органы экспериментальных животных .....	204
<i>Шенцова Е.Б., Анисимов М.М., Денисенко М.В., Самошина Н.Ф., Атопкина Л.Н., Уварова Н.И.</i> Влияние рН среды на гемолитическую активность тритерпеноидов лупанового ряда .....	207
<i>Шенцова Е.Б., Анисимов М.М., Денисенко М.В., Самошина Н.Ф., Атопкина Л.Н., Уварова Н.И.</i> Цитотоксическая активность гликозидов бетулина, бетулоновой и дигидробетулоновой кислот и их гликозидов .....	210
<i>Шепель Ф.Г., Шепель Д.Ф., Казанов А.Д., Макаев Ф.З.</i> О физиологической активности некоторых амидов малоновой и <i>p</i> -аминобензойной кислот .....	212
Алфавитный указатель авторов .....	214



## ГОСУДАРСТВЕННОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «ОПЫТНЫЙ ЗАВОД АКАДЕМИИ НАУК РБ»

Государственное унитарное предприятие «Опытный завод АН РБ» был создан как опытная база для внедрения новых технологий в составе Всесоюзного научно-исследовательского технологического института гербицидов и регуляторов роста растений в 1964 году, в 1992 году включен в состав Академии наук Республики Башкортостан.

Опытный завод сегодня — это современное предприятие, обладающее развитой материально-технологической базой и высококвалифицированным персоналом, оснащенное высокоэффективным оборудованием, позволяющим осуществлять проведение опытно-исследовательских работ и серийному наработку промышленной продукции объемом до нескольких тысяч тонн в год.

Основным направлением деятельности предприятия является внедрение в промышленную практику разработок ведущих ученых республики:

**1. Производство фармацевтических субстанций и продукции медицинского назначения.** Завод производит субстанции жизненно важных лекарственных ноотропных препаратов: кальция гопантенат, аминалон. Планируется производство кровоостанавливающего препарата аминокaproновой кислоты, кровоостанавливающего и иммуностимулирующего препарата — ацемина, антидиабетической пищевой добавки — инулина, нового ноотропного препарата — кепанат.

**2. Производство микробиологических препаратов для рекультивации нефтезагрязненных земель.** Препарат Ленойл предназначен для биологической рекультивации нефтезагрязненных почв и грунтов, водоемов и сточных вод, позволяет воссоздать естественные биологические процессы на загрязненном объекте. Препарат разработан отделом биотехнологий Уфимского научного центра РАН. Технология рекультивации почв при помощи препарата Ленойл показала высокую эффективность на нефтезагрязненных участках таких нефтедобывающих компаний, как «ТНК», «Юкос», «Башнефть».

**3. Производство химических средств защиты растений для экологически ориентированного ведения сельского хозяйства:** гербициды, фунгициды,

протравители семян, стимуляторы роста, удобрения (Биклон, Агрон, Нитран, ТМТД и др.) Разработанные Отделом биотехнологии Института биологии УНЦ РАН биопрепараты Елена и Азолен, которые в отличие от химических фунгицидов не нарушают естественного баланса экосистемы и не подавляют активности микрофлоры почвы, решают важнейшие задачи: подавляют рост фитопатогенных микроорганизмов, повышают плодородие почвы за счет фиксации азота атмосферы, снабжают растения полезными продуктами своей жизнедеятельности, стимулируют сроки созревания.

**4. Экологически мягкие пенообразователи для пожаротушения.** ГУП «Опытный завод Академии наук РБ» совместно с ВНИИПО МВД РФ разработал ряд синтетических биоразлагаемых пенообразователей, предназначенных для получения с помощью пожарной техники воздушно-механической пены или растворов смачивателей: общего назначения – Ялан; высокоэффективный целевого назначения – ЦБТ; высокоэффективный пленкообразующий – ЦБФ

**5. Реагенты для нефтедобывающей промышленности:**

- Ингибиторы коррозии типа «Нефтехим» рекомендуются для защиты от внутренней коррозии коммуникаций и наземного оборудования. Ингибиторы парафиносмолистых отложений. ИНПАР – эмульгаторы типа Ялан Э-1 применяются в качестве эмульгатора обратных водонефтяных эмульсий, используемых при бурении, глушении скважин и для увеличения нефтеотдачи пластов.
- гидрофобизатор НГ-1, применяется для обработки призабойной зоны нефтяных и водонагнетательных скважин с целью повышения их производительности, а также выравнивания профилей притока и приемистости. Бактерициды типа ЗБ, «ЛОГФАСИЛ-Ялан» для подавления роста планктонных и адгезионных форм бактерий с одновременной защитой нефтепромыслового оборудования от сероводородной и углекислотной коррозии

**6. Производство высокочистых химических реактивов:**

ледяная уксусная кислота, растворители (бензол, бутанол, четыреххлористый углерод, хлороформ, ацетон, этилацетат).

450029, Республика Башкортостан, г.Уфа, ул.Ульяновых, 65.

Тел/факс (3472) 42-76-10, e-mail: dtk1@yandex.ru.

*Научное издание*

## **НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Редактор *Е.Р. Малая*  
Корректор *Л.Д. Петрова*  
Верстальщик *Р.М. Уметбаев*

Подписано в печать 25.08.05.  
Формат 60×84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная.  
Гарнитура «NewtonС». Печать на ризографе.  
Усл.печ.л. 13,49. Уч.-изд.л. 15,45.  
Тираж 150 экз. Заказ № 67.

Издательство «Гилем» АН РБ.  
450077, г.Уфа, ул. Кирова, 15  
Тел.: 73-05-93, 72-36-82



Отпечатано на оборудовании  
издательства «Гилем» АН РБ.  
450077, г. Уфа, л. Кирова, 15