

Kazan 2020

II школа-конференция для молодых ученых
**«Супрамолекулярные стратегии в химии,
биологии и медицине: фундаментальные
проблемы и перспективы»
(с международным участием)**

в рамках проекта РФФ 19-73-30012

Казань,
19-21 октября 2020 г.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

УДК 544.77:544.022.5

ББК 24.6:24.58

Ш67

Ш67 II Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, 2020): тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 2020. – 107 с.

ISBN 978-5-9500371-4-6

В сборнике представлены тезисы докладов II Школы-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием), проходившей в Казани с 19 по 21 октября 2020.

Конференция проводилась при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-73-30012.

Издательство «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»». 420088, Казань, ул. Арбузова, 8.

ISBN 978-5-9500371-4-6

© ИОФХ им. А.Е. Арбузова – ОСП «ФИЦ КазНЦ РАН», 2020

© Макет, оформление Бурилов О.А., 2020

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Российская академия наук
Российский научный фонд
Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»
Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова -
обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН
Российское химическое общество им. Д. И. Менделеева

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Синяшин О.Г., академик РАН (Россия) - председатель
Захарова Л.Я., д.х.н. (Россия) - ученый секретарь
Анаников В.П., академик РАН (Россия)
Бойнович Л.Б., академик РАН (Россия)
Горбунова Ю.Г., член-корр. РАН (Россия)
Егоров М.П., академик РАН (Москва)
Каванов А.В., professor (USA)
Карасик А.А., д.х.н. (Россия)
Коновалов А.И., академик РАН (Россия)
Койфман О.И., академик РАН (Россия)
Музафаров А.М., академик РАН (Россия)
Sukhorukov G.B., professor (United Kingdom)
Khazipov R.N., professor (France)
Khutoryanskiy V.V., professor (United Kingdom)
Цивадзе А.Ю., академик РАН (Россия)

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Захарова Л.Я., д.х.н. (Казань)
Андреева О.В., к.х.н. (Казань)
Васильева Л.А. (Казань)
Габдрахманов Д.Р., к.х.н. (Казань)
Гаврилова Е.Л., д.х.н. (Казань)
Гайнанова Г.А., к.х.н. (Казань)
Ибатуллина М.Р. (Казань)
Иванова Н.И. (Казань)
Карасик А.И. (Казань)
Кашапов Р.Р., к.х.н. (Казань)
Кашапова Н.Е., к.х.н. (Казань)
Кузнецов Д.М., к.х.н. (Казань)
Кузнецова Д.А., к.х.н. (Казань)
Кушназарова Р.А. (Казань)
Миргородская А.Б., к.х.н. (Казань)
Наумова О.Е. (Казань)
Никонова В.Ю. (Казань)
Павлов Р.В. (Казань)
Петров К.А., к.б.н. (Казань)
Тырышкина А.А., к.т.н. (Казань)



ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

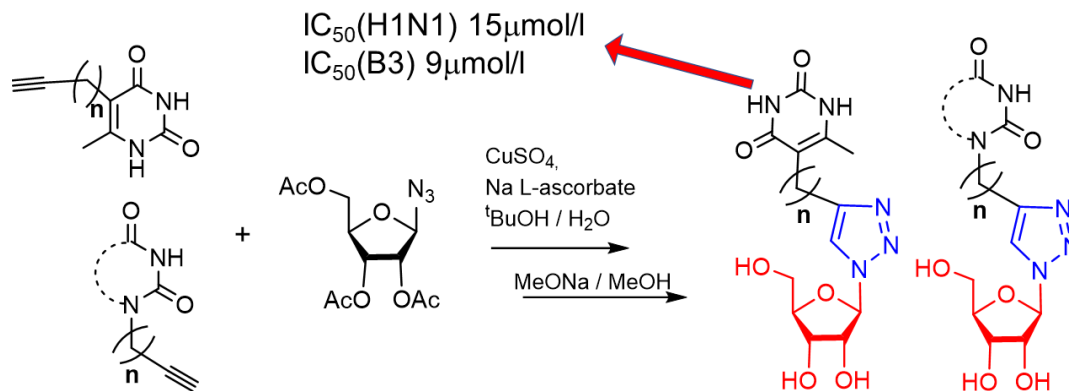
1,2,3-TRIAZOLYL NUCLEOSIDE ANALOGUES: SYNTHESIS AND ANTIVIRAL ACTIVITY AGAINST INFLUENZA AND COXSACKIE B3 VIRUS

Kataev V.E.¹, Andreeva O.V.¹, Garifullin B.F.¹, Zarubaev V.V.², Semenov V.E.¹,
Saifina L.F.¹, Belenok M.G.¹, Shulaeva M.M.¹

¹ *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Arbuzov Str., 8, Kazan, 420088, Russian Federation*

² *Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Mira Str., 14, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation*

Based on the fact that a search for influenza antivirals among nucleoside analogues has drawn very little attention of chemists, the present study reports the synthesis of a series of 1,2,3-triazolyl nucleoside analogues in which a pyrimidine fragment is attached to the D-ribofuranosyl-1,2,3-triazol-4-yl moiety by a polymethylene linker of variable length. Target compounds were prepared by the Cu alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) reaction. Derivatives of uracil, 6-methyluracil, 3,6-dimethyluracil, thymine and quinazolin-2,4-dione with ω -alkyne substituent at the N1 (or N5) atom and azido 2,3,5-tri-*O*-acetyl-D- β -ribofuranoside were used as components of the CuAAC reaction. All compounds synthesized were evaluated for antiviral activity against influenza virus A/PR/8/34/(H1N1) and coxsackievirus B3. The best values of IC₅₀ (inhibiting concentration) and SI (selectivity index) were demonstrated by the lead compound **4i** in which the 1,2,3-triazolylribofuranosyl fragment is attached to the N1 atom of the quinazoline-2,4-dione moiety *via* a butylene linker (IC₅₀ = 30 μ M, SI = 24) and compound **8n** in which the 1,2,3-triazolylribofuranosyl fragment is attached directly to the N5 atom of the 6-methyluracil moiety (IC₅₀ = 15 μ M, SI = 5).



According to theoretical calculations, the antiviral activity of the 1,2,3-triazolyl nucleoside analogues **4i** and **8n** against H1N1 (A/PR/8/34) influenza virus can be explained by their influence on the functioning of the polymerase acidic protein (PA) of RNA-dependent RNA polymerase (RdRP).

This work was financially supported by the Russian Science Foundation (grant no. 19-13-00003). The authors are also grateful to the Assigned Spectral-Analytical Center of FRC Kazan Scientific Center of RAS for technical assistance in research.

POLY(2-OXAZOLINES) AS EMERGING CLASS OF MATERIALS FOR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS

V.V. Khutoryanskiy

*Reading School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, PO Box 224, Reading
RG66DX, UK*

v.khutoryanskiy@reading.ac.uk

Poly(2-oxazolines) are an emerging class of polymers, currently attracting substantial interest due to a number of unique physicochemical properties and lack of toxicity. Lower members of the poly(2-oxazoline) family exhibit solubility in water: poly(2-methyl-2-oxazoline) (PMOZ), poly(2-ethyl-2-oxazoline) (PEOZ), poly(n-propyl-2-oxazoline) (PnPOZ) and poly(isopropyl-2-oxazoline) (PiPOZ). This talk will discuss the emergence of this class of polymers and some recent advances in their synthesis, their ability to form hydrogen-bonded interpolymer complexes in aqueous solutions [1, 2], their application in the design of solid drug dispersions [3] and dosage forms for oral delivery [2], possibilities for preparation of mucoadhesive films in combination with chitosan [4, 5] as well as the use of low molecular weight poly(2-oxazolines) for decoration of silica and chitosan nanoparticles to enhance their mucus-penetration [6,7].

Acknowledgements: The work presented in this communication was supported by the Russian Science Foundation (grant № 20-65-46007), the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (grant number AP08052780); the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement (Nanopol 823883), Malvern Instruments Ltd, and the University of Reading and China Scholarship Council (201707040071).

REFERENCES

1. Ruiz-Rubio L., Alonso M.L., Pérez-Álvarez L., Alonso R.M., Vilas J.L., Khutoryanskiy V.V., *Polymers*, 10, 175, 1-13 (2018)
2. Moustafine R.I., Victorova A.S., Khutoryanskiy V.V., *Int. J. Pharm.*, 558, 53–62 (2019)
3. Shan X., Williams A.C., Khutoryanskiy V.V., *Int. J. Pharm.*, 590, 119884 (2020)
4. Abilova G.K., Kaldybekov D.B., Irmukhametova G.S., Kazybayeva D.S., Iskakbayeva Zh.A., Kudaibergenov S.E., Khutoryanskiy V.V., *Materials*, 13, 1709 (2020)
5. Abilova G.K., Kaldybekov D.B., Ozhmukhametova E.K., Saimova A.Zh., Kazybayeva D.S., Irmukhametova G.S., Khutoryanskiy V.V., *Eur. Polym. J.*, 116, 311-320 (2019)
6. E.D.H. Mansfield, K. Sillence, P. Hole, A.C. Williams, V.V. Khutoryanskiy, *Nanoscale* 7, 13671 (2015).
7. E.D.H. Mansfield, V.R. de la Rosa, R.M. Kowalczyk, I. Grillo, R. Hoogenboom, K. Sillence, P. Hole, A.C. Williams, V.V. Khutoryanskiy, *Biomat. Sci.* 4, 1318 (2016).

DESIGN OF EUDRAGIT®- BASED POLYCOMPLEX CARRIERS FOR GASTROINTESTINAL DRUG DELIVERY

Rouslan I. Moustafine

Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russian Federation,

E-mail: rouslan.moustafine@gmail.com

The search for the polymers suitable for use as drug carriers capable of controlling drug action time and localization and corresponding medical and pharmaceutical requirements is complicated due to the unpredictable toxicity of synthesized homopolymers and block copolymers, which restricts their practical applications. The progress in macromolecular chemistry and pharmaceutics led to a discovery of a new class of carriers - interpolyelectrolyte complexes (IPEC) whose unique physicochemical properties offer considerable scope for their use in modern drug delivery systems [1].

It is well known, that there are two main classes of IPECs: stoichiometric IPECs, which include the polymers in equimolar ratio and non-stoichiometric IPECs that have excessive amount of one of the polyelectrolytes. The last one is also called soluble IPECs because of their solubility in water [2-7]. Moreover, two types of chains can be distinguished in the structure of IPECs: the interacting chains, which belong to both interacting polymers; and the loops, which are also called “defects” of non-interacting chains due to steric hindrances [6].

The advantages of interpolymer complexes as polymeric carriers in oral controlled drug release systems have been reported elsewhere [8-14]. In the last years, our research group has developed polycomplex matrices based on IPECs using different oppositely-charged Eudragit® copolymer combinations as new oral dosage forms able to deliver the drugs into site-specific gastrointestinal tract regions [15-27].

The comprehensive analysis of the effects of intermacromolecular interactions between chemically complementary Eudragits on the drug release from oral drug delivery systems was examined in recently published reviews [1, 13, 15].

Conclusions

Interaction between reactive groups of Eudragit® copolymer pairs, which controlling the percent as well as the time of drugs release, inside matrices or spheres and within multilayer or combined coatings give the ways of designing timed and pH-sensitive systems with targeted drugs delivery into local parts of gastro-intestinal tract. Analysis of these processes has a key significance for expanding ideas about the mechanisms regulating the transport of the drugs from prepared systems and about the ways of its modulation by changing the macromolecular parameters. Using (meth)acrylate polycomplexes is a promising way for developing new classes of pH-responsive drug carriers for oral drug delivery.

Acknowledgments

This work financially supported by the Russian Science Foundation via grant № 20-65-46007.

REFERENCES

1. Mustafin (Moustafine) R.I. Interpolymer combinations of chemically complementary grades of Eudragit® copolymers: a new direction in the design of peroral solid dosage forms of drug delivery systems with controlled release (review). *Pharm. Chem. J.* 2011; 45 (5): 285–295.

2. Bekturov E.A., Bimendina L.A. Interpolymer complexes. *Adv. Polym. Sci.* 1981; 41: 99–147.
3. Philipp B., Dautzenberg H., Linow K.-J., Kötz J., Dawydoff W. Polyelectrolyte complexes – recent developments and open problems. *Prog. Polym. Sci.* 1989; 14 (1): 91–172.
4. Tsuchida E. Formation of polyelectrolyte complexes and their structures. *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* 1994; A31: 1–15.
5. Thünemann A.F., Müller M., Dautzenberg H., Joanny J-F., Löwen H. Polyelectrolyte complexes. *Adv. Polym. Sci.* 2004; 166: 113–171.
6. Kabanov V.A. Polyelectrolyte complexes in solution and in bulk. *Russ. Chem. Bull.* 2005; 74 (1): 3–20.
7. Pergushov D.V., Müller A.H.E., Schacher F.H. Micellar interpolyelectrolyte complexes. *Chem. Soc. Rev.* 2012; 41: 6888–6901.
8. Kemenova V.A., Moustafine R.I., Alekseyev K.V., Scorodinskaya A.M., Zezin A.B., Tenchova A.I., Kabanov V.A. Applying interpolymer complexes in pharmacy. *Pharmacya* [in Russian] 1991; 60(1): 67–72.
9. Hartig M.S., Greene R.R., Dikov M.M., Prokop A., Davidson J.M. Multifunctional nanoparticulate polyelectrolyte complexes. *Pharm. Res.* 2007; 24 (12): 2353–2369.
10. Khutoryanskiy V.V. Hydrogen-bonded interpolymer complexes as materials for pharmaceutical applications. *Int. J. Pharm.* 2007; 334: 15–26.
11. Lankalapalli S., Kolapalli V.R.M. Polyelectrolyte complexes: A review of their applicability in drug delivery technology. *Ind. J. Pharm. Sci.* 2009; 71: 481–487.
12. Pillay V., Seedat A., Choonara Y.E., Du Toit L.C., Kumar P., Ndesendo V.M.K. A review of polymeric refabrication techniques to modify polymer properties for biomedical and drug delivery applications. *AAPS PharmSciTech.* 2013; 14 (2): 692–711.
13. De Robertis S., Bonferoni M.C., Elviri L., Sandri G., Caramella C., Bettini R. Advances in oral controlled drug delivery: the role of drug—polymer and interpolymer non-covalent interactions. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015; 12 (3): 441–453.
14. Bourganis V., Karamanidou T., Kammona O., Kiparissides C. Polyelectrolyte complexes as prospective carriers for the oral delivery of protein therapeutics. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2017; 111: 44–60.
15. Moustafine R.I. Role of macromolecular interactions of pharmaceutically acceptable polymers in functioning oral drug delivery systems. *Russ. J. Gen. Chem. J.* 2014; 84 (2): 364–367.
16. Moustafine R.I., Bobyleva V.L., Bukhovets A.V., Garipova V.R., Kabanova T.V., Kemenova V.A., Van den Mooter G. Structural transformations during swelling of polycomplex matrices based on countercharged (meth)acrylate copolymers (Eudragit® E PO/Eudragit® L 100-55). *J. Pharm. Sci.* 2011; 100 (3): 874–885.
17. Moustafine R.I., Kabanova T.V., Kemenova V.A., Van den Mooter G. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E100 with Eudragit L100. *J. Control. Release* 2005; 103: 191–198.
18. Moustafine R.I., Kemenova V.A., Van den Mooter G. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with sodium alginate. *Int. J. Pharm.*, 2005; 294(1-2): 113–120.
19. Moustafine R.I., Zaharov I.M., Kemenova V.A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit® E PO/Eudragit® L100-55 interpolyelectrolyte complexes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006; 63 (1): 26–36.
20. Moustafine R.I., Margulis E.B., Sibgatullina L.F., Kemenova V.A., Van den Mooter G. Comparative evaluation of interpolyelectrolyte complexes of chitosan with Eudragit® L100 and Eudragit® L100-55 as potential carriers for oral controlled drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 70(1): 215–225.

21. Moustafine R.I., Salachova A.R., Frolova E.S., Kemenova V.A., Van den Mooter G. Interpolyelectrolyte complexes of Eudragit® E PO with sodium alginate as potential carriers for colonic drug delivery: Monitoring of structural transformation and composition changes during swellability and release evaluating. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2009; 35(12): 1439–1451.
22. Moustafine R.I., Bodrov A.V., Kemenova V.A., Rombaut P., Van den Mooter G. (2012). Drug release modification by interpolymer interaction between countercharged types of Eudragit® RL 30D and FS 30D in double-layer films. *Int. J. Pharm.*, 2012; 439: 17–21.
23. Moustafine R.I., Bukhovets A.V., Sitenkov A.Y., Kemenova V.A., Rombaut P., Van den Mooter G. Eudragit® E PO as a complementary material for designing oral drug delivery systems with controlled release properties: comparative evaluation of new interpolyelectrolyte complexes with countercharged Eudragit® L100 copolymers. *Mol. Pharm.*, 2013; 10(7): 2630–2641.
24. Mustafin R.I. (Moustafine R.I.), Semina I.I., Garipova V.R., Bukhovets A.V., Sitenkov A.Yu., Salakhova A.R., Gennari C.G.M., Cilurzo F. Comparative study of polycomplexes based on Carbopol® and oppositely charged polyelectrolytes as a new oral drug delivery system. *Pharm. Chem. J.* 2015; 49(1): 1–6.
25. Dalmoro A., Sitenkov A.Y., Lamberti G., Barba A.A., Moustafine R.I. Ultrasonic atomization and polyelectrolyte complexation to produce gastroresistant shell-core microparticles. *J.Appl.Polym.Sci.* 2016; 133(6): 1–9.
26. Dalmoro A., Sitenkov A.Y., Cascone S., Lamberti G., Barba A.A., Moustafine R.I. Hydrophilic drug encapsulation in shell-core microcarriers by two stage polyelectrolyte complexation method. *Int. J. Pharm.*, 2017; 518: 50–58.
27. Moustafine R.I., Sitenkov A.Y., Bukhovets A.V., Nasibullin S.F., Appeltans B., Kabanova T.V., Khutoryanskiy V.V., Van den Mooter G. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® E PO/S 100 copolymers as a novel drug delivery system. *Int. J. Pharm.*, 2017; 524: 121–133.

POLYELECTROLYTE COMPLEXES - OLD STAFF OR SOMETHING NEW

Zorin I.M., Fetin P.A., Mechtaeva E.V., Gavrilova D.A., Fetina V.I., Zorina N.A.,
Bilibin A.Yu.

Saint Petersburg State University, Institute of Chemistry

Complexes of polyelectrolytes with oppositely charged surfactants or other polyelectrolytes have been known for a long time; can we find something new in this area? Here we will consider some issues related to the preparation and characterization of polyelectrolyte-colloid complexes, interpolyelectrolyte complexes, the possibility of regulating their supramolecular structure.

1) Complexes of polyelectrolyte with singly charged surfactant: obtaining in polymerization reactions, morphology in the solid phase, differences and analogy with comb-shaped polyelectrolytes [1].

2) Complexes of polyelectrolyte with organic oligoion: preparation, behavior in solution, influence of hydrophobicity and pH [2].

3) Interpolyelectrolyte complexes: obtaining in polymerization reactions, in ion-exchange reactions. Properties of dispersions, morphology in the solid phase [3, 4].

4) Possibilities of using such macromolecular systems - ion-selective electrodes [5].

The presentation will consider approaches to the formation of polyelectrolyte complexes of various types based on polymerization reactions proceeding by the micellar or matrix mechanism, the design of monomers, the peculiarities and kinetics of polymerization, and the characteristics of the products obtained. Peculiarities of the formation of complexes of polyelectrolytes with multiply charged oligomeric ions, which occupy an intermediate place between interpolyelectrolyte systems and "common" salts of polyacids, will be considered.

REFERENCES

1. Zorin I.M. // *Colloid and Polymer Science* 297 (2019) 1169-1176
2. Mechtaeva E.V. // *Journal of Molecular Liquids* 293 (2019) 111418
3. Tsvetkov N.V. // *Colloid Polym Sci* (2018) vol 296(2) p 285-293
4. Fetin P.A. // *European Polymer Journal* 116 (2019) 562-569
5. Zorin I.M. // *Talanta* 130 (2014) 177-181

The work was supported by RFBR, grant # 18-03-00629a and research park of SPbSU: Centre for Nanotechnology, Centre for X-ray Diffraction Studies, Center for Magnetic resonance.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ (ГИСО) И ИХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

А.Р. Галембикова, С.В. Бойчук

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Несмотря на успешный опыт применения таргетных препаратов в лечении больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО), развитие резистентности опухолей к таргетным препаратам является одним из основных факторов, определяющих плохой прогноз у больных с метастатическими, рецидивирующими и неоперабельными формами заболевания. В докладе будут изложены современные молекулярные концепции развития резистентности данных злокачественных новообразований к таргетным препаратам, а также перспективные пути для их преодоления. Будут также представлены результаты собственных исследований *in vitro* и *in vivo* об альтернативных (на связанных с активирующими мутациями протококогенов) механизмах формирования вторичной резистентности ГИСО к таргетным препаратам. Будет обсуждаться роль активации рецепторных и нерецепторных тирозинкиназ в поддержании жизнеспособности и пролиферации клеток ГИСО в условиях ингибирования с-KIT-сигнального пути таргетными препаратами иматинибом мезилатом (Гливек), а также описаны аутокринные и паракринные способы активации жизнедеятельности опухолевых клеток в условиях ингибирования основного (с-KIT/PDFRA-опосредованного) сигнального пути, регулирующего пролиферацию клеток ГИСО и ингибирующего их апоптоз.

Исследования выполнены за счет средств гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований (РФФИ) № 20-015-00034 А

ЛИПОСОМЫ И НАНОМЕДИЦИНА

Водовозова Е.Л.

ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН), Москва

Одним из наиболее рациональных подходов к уменьшению общей токсичности и достижению направленного транспорта лекарств в целевые ткани представляется использование супрамолекулярных носителей. Исследования в рамках возникшей в 1970-е годы концепции систем доставки лекарств способствовали появлению новой науки – наномедицины. Липосомы, построенные из природных фосфолипидов, лидируют в спектре наномедицинских средств, предназначенных для введения в системное кровообращение с целью терапии, в первую очередь, онкологических заболеваний: за последние 25 лет зарегистрировано более 20 препаратов.

В лаборатории химии липидов ИБХ РАН разрабатывается способ получения липосомальных препаратов путем включения липофильных пролекарств в липидный бислой (мембрану липосом). Такой подход дает ряд преимуществ по сравнению с инкапсулированием лекарства во внутренний объем наноразмерных липосом. После попадания в целевую клетку пролекарство расщепляется эндогенными ферментами с высвобождением активного агента. Нами синтезированы диглицеридные сложноэфирные конъюгаты востребованных в клинике лекарств – алкилирующего агента мелфалана и антиметаболита фолиевой кислоты метотрексата; с ними получены стабильные 100-нм-липосомы на основе природных фосфолипидов [1]. Показана эффективность липосомальных препаратов на моделях опухолей мышей (например, [2,3]). Разработан способ получения препаратов длительного хранения путем лиофилизации липосом с криопротектором [3].

Для доставки к ангиогенному эндотелию опухолей получены липосомы, несущие на поверхности тетрасахарид SiaLe^X в качестве нацеливающего лиганда. Визуализировано связывание SiaLe^X-липосом, нагруженных пролекарством мелфалана, с микрососудами опухоли и показан антивазкулярный эффект [4]. Установлено селективное действие SiaLe^X-липосом на активированные эндотелиальные клетки [5].

Исследовано влияние ряда амфифильных молекул в бислое липосом, нагруженных пролекарством мелфалана, на их целостность в сыворотке крови человека. Показано, что конъюгат липида с полиэтиленгликолем-2000 способствует разрушению мембраны липосом при отсутствии в ней достаточного количества холестерина [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuznetsova N. et al. Liposomes loaded with lipophilic prodrugs of methotrexate and melphalan as convenient drug delivery vehicles. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2009.
2. Alekseeva A.S. et al. Liposomal formulation of a methotrexate lipophilic prodrug: assessment in tumor cells and mouse T-cell leukemic lymphoma. *Int. J. Nanomedicine* 2017.
3. Tretiakova D. et al. Liposomal formulation of a melphalan lipophilic prodrug: Studies of acute toxicity, tolerability, and antitumor efficacy. *Curr. Drug Deliv.* 2020.
4. Kuznetsova N.R. et al. Targeting liposomes loaded with melphalan prodrug to tumour vasculature via the sialyl Lewis X selectin ligand. *J. Drug Targeting* 2014.
5. Alekseeva A. et al. Interactions of antitumour Sialyl Lewis X-liposomes with vascular endothelial cells. *Biochim. Biophys. Acta – Biomembranes* 2015.
6. Tretiakova D. et al. Influence of stabilizing components on the integrity of antitumor liposomes loaded with lipophilic prodrug in the bilayer. *Coll. Surfaces B: Biointerfaces* 2018.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ И СКРИНИНГ ПОЛИМОРФОВ

Горбачук В.В., Габдулхаев М.Н., Гатауллина К.В., Гатиатулин А.К., Осельская В.Ю.,
Зиганшин М.А.

*Казанский федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
Valery.Gorbachuk@kpfu.ru*

Эффективное молекулярное распознавание - ожидаемое свойство супрамолекулярных и биологических рецепторов. При этом наблюдаемая селективность очень умеренная, особенно для изоморфных субстратов. Фактором повышения селективности межмолекулярных взаимодействий является кооперативность в рецепторной матрице, которая должна выходить далеко за рамки требований классической модели распознавания «ключ-замок». В настоящей работе обсуждаются основные факторы, способствующие этой селективности, такие как кооперативность включения «гостя» кристаллическими супрамолекулярными «хозяевами» с фазовым переходом и связанная с ним кооперативность ухода «гостя» из соединения включения, необратимость клатратообразования и различные эффекты, обусловленные историей приготовления клатратов. В нескольких случаях наблюдается абсолютная селективность с образованием метастабильного полиморфа после включения и высвобождения каликсареном только одного соединения - «гостя» [1, 2]. Это своего рода «умное» свойство, при котором кристаллическая упаковка «хозяина» выборочно запоминает ранее связанный, а затем удаленный «гость». Селективность циклодекстринов зависит от истории их гидратации [3].

Наблюдаемая селективность влияния «гостя» на упаковку «хозяина» позволило разработать способ «умного» управления полиморфными переходами в условиях термодинамического контроля, что обеспечивает приготовление обычно недоступных полиморфов [4], в том числе для лекарственных веществ. Для характеристики найденных полиморфов в настоящей работе наряду с другими методами используется сверхбыстрая сканирующая калориметрия, которая позволяет исследовать фазовые переходы для микрокристаллов массой в несколько десятков наногрaмм [4,5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gatiatulin A.K., Ziganshin M.A., Gorbachuk V.V. *Front. Chem.* **2020**, *7*, 933.
2. Gorbachuk V.V., Gatiatulin A.K., Ziganshin M.A. In: *Atwood, J. L. (ed.) Comprehensive Supramolecular Chemistry II, Oxford: Elsevier, 2017*, *2*, 139–150.
3. Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Yu., Ziganshin M.A., Gorbachuk V.V. *RSC Adv.*, **2019**, *9*, 37778-37787.
4. Gabdul Khaev M.N., Ziganshin M.A., Buzyurov A.V., Schick C., Solovieva S.E., Popova E.V., Gubaidullin A.T., Gorbachuk V.V. *CrystEngComm*, **2020**, DOI: 10.1039/D0CE01070G.
5. Gataullina K.V., Buzyurov A.V., Ziganshin M.A., Padnya P.L., Stoikov I.I., Schick C., Gorbachuk V.V. *CrystEngComm*, **2019**, *21*, 1034-1041.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности, № 0671-2020-0061.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ КРОВИ ЖИВОТНЫХ

Зайцев С.Ю.

*ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста, 142132, Московская обл., г.о. Подольск, п.
Дубровицы, д. 60
s.y.zaitsev@mail.ru*

С точки зрения биохимии, кровь представляет собой многофазную коллоидную систему, в которой одними из важных компонентов являются различные сложные комплексы, которые в последнее время стали называть «супрамолекулярные биохимические системы» (СБС). В докладе будут рассмотрены следующие примеры СБС. 1. Различные типы липопротеинов плазмы крови (ЛПВП, ЛППП, ЛПНП, ЛПОНП), хиломикроны, системы свертывания крови и фибринолиза, различные ферменты четвертичной структуры (изоферменты лактатдегидрогеназы, креатинкиназы и др.) и их комплексы с субстратами и регуляторами как типичные СБС. 2. Кроме того, формально к СБС можно отнести липид-белковые фрагменты мембран клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и их комплексов с регуляторами, системы антиген-антитело и другие. 3. Ряд сложных патогенов, типа вирусов, можно отнести к особым СБС. Одним из приоритетных научно-практических направлений современности является изучение вирусных инфекций, приводящих к глобальным вспышкам заболеваний. Примером этого года служит инфекционное заболевание (COVID-19), вызванное новым коронавирусом под названием «тяжелый острый респираторный синдром-коронавирус-2» (SARS-CoV-2). Новый вирус SARS-CoV-2 имеет много сходства с другими коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV. Доказана следующая последовательность распространения SARS-CoV (№1), MERS-CoV (№2) и SARS-CoV-2 (№3): от общего источника (летучих мышей) через животных-хозяев: циветты (№1), верблюды (№2) и ящеры-панголины (№3), у которых они видоизменяются и активно циркулируют, к человеку (вызывая заражение людей). Вирус SARS-CoV-2 состоит из геномной РНК с N-белками нуклеокапсида внутри оболочки (капсулы), покрытой липидной бислоистой мембраной с некоторыми белками и их комплексами, называемыми эстеразой геммаглобулина, мембранный М-белок, оболочечный или малый мембранный Е-белок, спайк (S) гликопротеин. Именно S-гликопротеин является ответственным за связывание вируса с «ангиотензинпревращающим» ферментом 2 (ACE2) клеток человека, что приводит к проникновению SARS-CoV-2 в клетку. Полученные данные о структуре и функции SARS-CoV-2 и функциональном рецепторе ACE2 позволяют предложить пути борьбы с этим новым вирусом. 4. Большое внимание уделяется исследованию параметров крови животных в контексте оценки физиолого-биохимического статуса (ФБС) и здоровья животного, безопасности и качества мясной продукции. Для этого обязательно используется комплекс биохимических и гематологических, ветеринарных и зоотехнических методов, как в случае нашего проекта РНФ по оценке ФБС свиней и корреляции с качеством свинины («Проект»). В Проекте проводятся комплексные исследования свиней по указанным показателям. Обнаруженные (в результате 1-го этапа выполнения Проекта) тенденции изменения биохимических и антиоксидантных параметров крови свиней породы Дюрок и корреляции указанных параметров будут важны для оценки ФБС, длительности откорма больших групп животных, качества свинины и т.д.

Работы по разделам 1 и 4 выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ), грант №20-016-00032.

ПРОМЫШЛЕННАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ РАЗРАБОТОК. ИЗ ОПЫТА СОТРУДНИЧЕСТВА С ПАО «НИЖНЕКАМСКНЕФТЕХИМ»

Ламберов А.А.¹, Егорова С.Р.¹

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
lamberov@list.ru

Обсуждаются проблемы реализации разработанных катализаторов в промышленную практику. На основании опыта сотрудничества лаборатории с ПАО «Нижнекамскнефтехим» определено несколько наиболее важных аспектов продвижения разработок. Наиболее эффективна работа из «перечня узких мест» существующего производства, а не коммерциализация фундаментальных исследований.

Существует два типа решаемых задач:

- модернизация существующего производства (катализатора);
- разработка нового процесса (катализатора)

Алгоритм решения задачи в обоих случаях разный. Если в первом наиболее важно обследование и оптимизация условий эксплуатации катализатора (включая периферийное оборудование и внутреннее устройство реактора), то во втором правильное проектное решение и компоновка технологического оборудования.

Рассмотрены варианты минимизации рисков при внедрении разработок в зависимости от типа катализатора.

Как правило, работы по снижению стоимости катализатора (особенно если предприятие не имеет собственного производства) малоэффективны. Очень часто снижение ниже порога рентабельности извлечения, содержания наиболее дорогого компонента в катализаторе (Pt, Pd, Ag и т.д.) делает невыгодной его рекуперацию.

Акцентирована важность знания реальных возможностей существующих катализаторных производств, так как разработка должна быть произведена чаще всего на действующем заводе. Организация нового катализаторного производства экономически выгодна только при больших объемах его потребления и хорошей рентабельности.

Очень важно понимание процесса «в целом», что достигается поэтапным масштабированием применением методов матмоделирования, учитывающих термо- и газодинамические условия проведения, влияние состава продуктов реакции и области проведения процесса. Как правило, привлечение специалистов из смежных областей знаний (процессы и аппараты химических производств, математики, физики твердого тела и т.д.) повышают конкурентоспособность разработки. Важны тесное взаимодействие с производственным персоналом предприятия, высокая квалификация и опыт разработчиков.

Наличие мощной материально-технической базы (опытные цеха, установки масштабного переноса, мобильные опытно-промышленные реактора) повышает достоверность и вероятность успешной разработки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного контракта № 074-11-2018-030

ПОИСК ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗ ДЛЯ ТЕРАПИИ СОСТОЯНИЙ МЫШЕЧНОЙ СЛАБОСТИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Петров К.А.¹, Семенов В.Э.¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 420088 Казань, Россия
konstantin.petrov@iopc.ru

Семейство холинэстераз млекопитающих включает два фермента - ацетилхолинэстеразу (АХЭ) (К.Ф.3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразу (БуХЭ) (К.Ф.3.1.1.8), способных гидролизовать нейротрансмиттер ацетилхолин. Частичное ингибирование АХЭ позволяет продлить время жизни ацетилхолина, что используется для увеличения фактора надежности синаптической передачи и широко применяется при лечении болезни Альцгеймера и миастенических расстройств разной этиологии. При исследовании нового класса ингибиторов АХЭ – производных пиримидина нами были обнаружены соединения, относящиеся к достаточно редкому классу обратимых ингибиторов «медленного связывания». Исследование ферментативной кинетики на примере одного из наиболее активных представителей производных пиримидина (1,3-бис[5(диэтил-*o*-нитробензиламмоний)пентил]-6-метилурацилдигбромида, С-547) показало, что ингибирование АХЭ происходит в два этапа: после быстрого формирования начального комплекса с ферментом ($K_i=140$ рМ) через 1-2 минуты происходит медленное изменение фермент-ингибиторного комплекса, заканчивающееся формированием финального комплекса ($K_i^*=22$ рМ). Другой отличительной особенностью С-547 является необычно длительное для обратимых ингибиторов время его взаимодействия с АХЭ (residence time, $\tau=1/K_{off}$), $\tau=20$ мин [1], что позволяет данному соединению оказывать терапевтический эффект на модели миастении гравис у крыс в течение нескольких суток [2]. Ингибирование БуХЭ лишено медленного компонента и требует концентраций С-547 на четыре порядка больших, чем для ингибирования АХЭ, $K_i=1,8$ мМ. Рентгеноструктурный анализ кристалла АХЭ, ингибированной С-547, показал связывание пиримидинового фрагмента в области её периферического анионного сайта (ПАС). Известно, что ПАС АХЭ является патологическим шапероном, который увеличивает скорость олигомеризации β -амилоидного пептида, играющего важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера (БА). Поэтому ингибиторы АХЭ, связывающиеся в области ПАС, способны не только компенсировать холинергический дефицит, сопровождающий БА, но и оказывать влияние на патогенез заболевания. Основываясь на структуре С-547, была синтезирована серия соединений способных проникать через гематоэнцефалический барьер, ингибировать АХЭ головного мозга и эффективно устранять нарушения памяти у животных с моделью БА [3]. Кроме того, было показано, что представители данного класса ингибиторов АХЭ оказывают модифицирующий заболевание эффект, снижая скорость образования β -амилоидных бляшек в головном мозге животных с моделью БА [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kharlamova A. et al. *Biochemical Journal*, **2016**, 9, 1225-1236.
2. Petrov K. et al. *Neuropharmacology*, **2018**, 15, 304-315.
3. Semenov V. et al. *ChemMedChem*, **2015**, 11, 1863-1874.
4. Zueva I et al. *Neuropharmacology*, **2019**, 155, 131-141.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 19-15-00344.

НАДМОЛЕКУЛЯРНО ОРГАНИЗОВАННЫЕ МЯГКИЕ СРЕДЫ: СОЗДАНИЕ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ

Селиванова Н.М.¹, Галяметдинов Ю.Г.¹

¹ Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д.68.
natsel@mail.ru

Жидкие кристаллы (ЖК) - анизотропные молекулярно-организованные среды уверенно вошли в различные аспекты повседневной жизни: это электрооптические устройства, сенсоры, индикаторы, детергенты, косметические средства. Лиотропные жидкие кристаллы (ЛЖК) представляют уникальный класс самоорганизующихся систем. Структурное подобие лиомезофаз мембранным системам позволяет рассматривать ЛЖК в качестве моделей биообъектов, а концепцию ориентационно-упорядоченных структур применять при изучении живой материи клеточных мембран. Благодаря своим уникальным свойствам и строению лиомезофазы обладают широкими концентрационными пределами инкапсулирования и способны к переносу как гидрофобных, так и гидрофильных субстанций, что открывает широкие возможности практического применения данных сред в биомедицине.

Создание люминесцентных soft материалов привлекает большой интерес исследователей ввиду широкого спектра их практического применения в молекулярной электронике. Структурное-фазовое разнообразие LLC делает их потенциальными матрицами для синтеза наноструктур с различной пространственной организацией

В работе представлено исследование жидкокристаллических, структурных, люминесцентных свойств лиотропных металломезогенов на основе низкомолекулярных (неионные сурфактанты), полимерных (блоксополимеры) и макроциклических (каликранены) соединений и комплексов лантаноидов в ряду ($Ln = La^{3+}, Eu^{3+}, Tb^{3+}, Dy^{3+}$). Используя комплекс физико-химических методов исследования, выявлено влияние природы и структуры лиганда на проявление лиотропного мезоморфизма и оптические свойства систем. Показано применение биосовместимые системы с люминесцентными свойствами представляют значительный интерес для биоанализа и медицинской диагностики. Синтезированы новые биомезогены на основе оксиэтилированного холестерина и ионов Ln (III) - La, Dy, Tb, Eu, демонстрирующие высокие люминесцентные характеристики. В качестве транспортных систем доставки биоактивных субстанций предложены новые биосовместимые LLC на базе биополимера хитозана и молочной кислоты. Показана возможность контролируемого релизинга витамина B2, путем варьирования структуры мезофазы. Впервые получены надмолекулярно организованные среды, на основе лиотропных жидкокристаллических систем $C_{12}EO_4/H_2O$; $C_{12}EO_{10}/H_2O$ [1] и макроциклических соединений. Исследовано фазовое поведение гибридных систем. Полученные результаты демонстрируют потенциальную перспективность данных сред как систем транспортной доставки, молекулярного распознавания и молекулярной электроники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Selivanova N.M, Gubaidullin A.T., Haase W., Galyametdinov Yu.G. *Journal of Molecular Liquids*, **2019**, 275, 402.

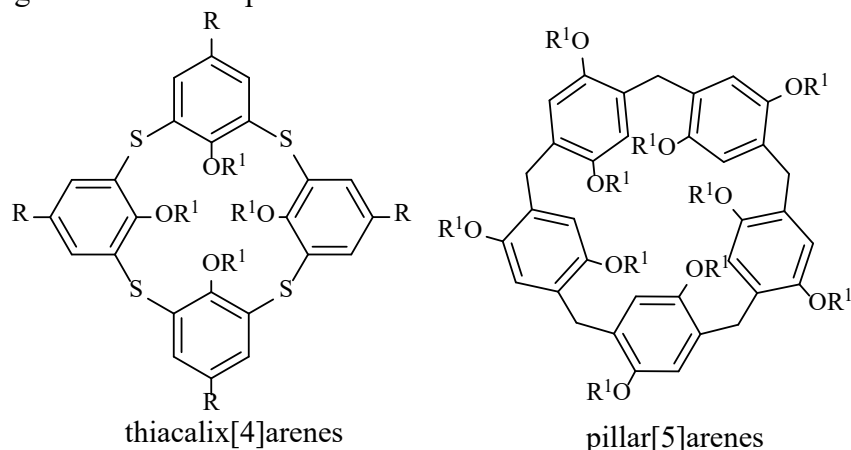
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 18-03-00173.

SUPRAMOLECULAR SYSTEMS BASED ON CYCLOPHANES: SELF-ORGANIZATION AND APPLICATION

Stoikov I.I.

*A.M. Butlerov Chemical Institute, Kazan Federal University, Kazan, Russia
420008, Russia, Kazan, 18 Kremlyovskaya st.
ivan.stoikov@mail.ru*

The creation of functional molecules with the ability of molecular recognition of biologically significant substrates is necessary in the development of stable biomimetic sensors, affinity separation matrices, a new generation of drugs, and programmable intelligent materials. In the literature, there are many works devoted to the study of molecular recognition of cations, anions, organic compounds using synthetic receptors ("hosts") - substances that can form "host-guest" complexes in solution, primarily with the aim of creating sensors on their basis. (Thia)calixarenes and pillararenes differ from crown ethers, cryptands, and podands currently used in commercially available ion-selective electrodes in greater selectivity to the size of the guest molecules, and in some cases, greater sensitivity. This is achieved due to the presence of a molecular cavity in the receptors of this type and the possibility of carrying out "host-guest" coordination through the formation of hydrogen or donor-acceptor bonds.



The creation of functional nanoscale systems with the ability of molecular recognition of biologically significant substrates is one of the promising areas of modern research in supramolecular chemistry. As a rule, such systems are formed as a result of the non-covalent self-assembly of synthetic building blocks characterized by strictly defined dimensions, shape, and recognition ability. In the presented work, on the basis of two fundamentally different platforms of meta- (thiacalix[4]arenes) and para-cyclophanes (pillar[5]arenes), two strategies for the formation of supramolecular associates were implemented: the use of (1) inclusion complexes typical of macrocycles and (2) polyelectrolyte assemblies of polyions which made it possible to obtain supramolecular assemblies with the function of recognizing biologically important compounds.

This work was supported by grants from the Russian Science Foundation 16-13-00005 and the Council under the President of the Russian Federation (NSh-2499.2020.3).

ПОЛИМЕРНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИ N-(2-ГИДРОКСИПРОПИЛ) МЕТАКРИЛАМИДА ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ: ВНУТРЕННЯЯ СТРУКТУРА И БЕЛКОВАЯ КОРОНА

Филиппов С.К.¹, Хитил П.², Клепац Д.³, Косткова Х.², Петрова С.², Янисова Л.², Ванек О.²,
Конарев П.⁴, Пападакис К.М.⁵, Радулеску А.⁶, Свругун Д.⁴, Этрих Т.²

¹ Академический Университет г. Або, Турку, Финляндия

² Институт Макромолекулярной Химии АН ЧР, Прага, Чехия

³ Медицинский факультет, Университет Риеки, Риека, Хорватия

⁴ EMBL, DESY, Гамбург, Германия

⁵ Технический Университет Мюнхена, Гархинг, Германия

⁶ Нейтронный исследовательский центр, Гархинг, Германия

sfill225@gmail.com

В работе сообщается об исследовании внутренней структуры и белковой короны наночастиц, которые являются эффективными носителями для адресной доставки лекарств. Химическая структура исследованных конъюгатов представляет собой макромолекулу на базе N-(2-гидроксипропил) метакриламида (ГПМА), который ковалентно связан рН чувствительной связью с противораковым препаратом доксорубин и определенным количеством холестерина. Исследования разбавленных растворов конъюгатов в фосфатном буфере 5.0 and 7.4, проведенные методом малоуглового рассеяния синхротронного излучения и рассеяния нейтронов, а также флуоресцентной корреляционной спектроскопии и рассеяния света подтверждают формирование наночастиц при концентрации выше критической. Было установлено, что содержание любого количества холестерина приводит к формированию анизотропных наночастиц [1,2]. Результаты показывают, что размер, анизотропия и число агрегации наночастиц растут с увеличением количества холестеринных фрагментов в макромолекуле. Эксперименты с малоугловым рассеянием синхротронного излучения позволили определить трехмерную структуру наночастиц собранных из конъюгатов ГПМА и холестерина. Используя *ab-initio* вычисления было показано, что наиболее вероятной структурой наночастиц является структура ожерелья в которой эллипсоидные кластеры составлены, в основном, из холестерина покрытого опушкой из ГПМА. Сами кластеры соединены перемычками образованными гидрофильными ГПМА цепочками. Используя сочетание разных методов было доказано, что доксорубин не находится исключительно внутри холестеринных кластеров (как предполагалось раньше), а равномерно распределен по всей наночастице включая гидрофильную опушку составленную из ГПМА [1,2]. Дополнительно было исследовано поведение таких наночастиц в присутствии белков человеческой плазмы крови [3,4]. Исследования проводились методами электронного парамагнитного резонанса, ЯМР и аналитического ультрацентрифугирования [3,4]. Впервые для таких систем было доказано отсутствие жесткой белковой короны. Этот факт, по нашему мнению, является одной из причин высокой противораковой эффективности исследованных конъюгатов.

Работа поддержана грантом РФФ № 20-65-46007.

ЛИТЕРАТУРА

1. Filippov S.K., Chytil, P. et al., *Biomacromolecules*, **2012**, *13*, 2594-2604.
2. Filippov S.K., Franklin J. M. et al., *Biomacromolecules*, **2013**, *14*, 4061-4070.
3. Klepac D., Filippov S.K., *Nanoscale*, **2018**, *10*, 6194-6204.
4. Starovoytova L., Filippov S.K., *Pharmaceutics*, **2020**, *12*, 106.



УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

NANOARCHITECTURE OF CO(II)-DOPED SILICA NANOPARTICLES AND ELECTROCHEMICAL SENSING ABILITY TO GLYPHOSATE

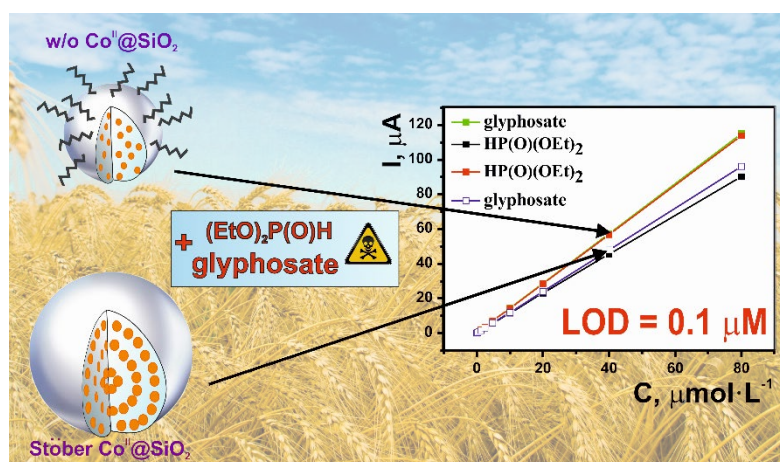
Bochkova O.D.¹, Khrizanforov M.N.¹, Gerasimova T.P.¹, Gubaidullin A.T.¹, Nizameev I.R.¹, Kholin K.V.¹, Budnikova Yu.G.¹, Mustafina A.R.¹

¹Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS
420088, Arbuzov str. 8, Kazan, Russian Federation

Nanoheterogeneous sensors are of particular importance due to their greater stability and reusability versus the molecular complexes. Silica nanoparticles provide good platform for uploading of metal ions and complexes through different synthetic approaches. Such hybrid silica nanoparticles doped with transition d-metal ions exhibit electrochemical behavior controlled by both inner-sphere environments of the metal ions and nano-architecture of the nanoparticles.

Spherical silica nanoparticles doped with Co^{II} ions were synthesized by means of differently modified microemulsion water-in-oil and Stöber techniques. Obtained nanoparticles were characterized by TEM, DLS, XRD, ICP-EOS, SAXS, UV-Vis and UV-Vis/DR spectroscopy and electrochemical methods. It was demonstrated that the size of silica nanoparticles, cobalt content, homogeneity of the Co^{II} distribution within silica spheres, inner sphere environment of the Co^{II} ion and electrochemical behavior are depended on the synthetic technique.

Co^{II}-doped silica nanoparticles demonstrate electrochemical response on glyphosate and HP(O)(OEt)₂ with the LOD=0.1 μM and the linearity within 0,1-80 μM. The silica nanoparticles obtained by Stöber technique are able to discriminate glyphosate from HP(O)(OEt)₂, while the nanoparticles synthesized by reverse microemulsion method are more efficient but nonselective sensors on the toxicants.



This work was supported by Russian Science Foundation grant no. 19-13-00016.

SELF-ASSEMBLING CATALYTIC AND SENSING SYSTEMS BASED ON (THIA)CALIXARENE “CLICK” AMPHIPHILES

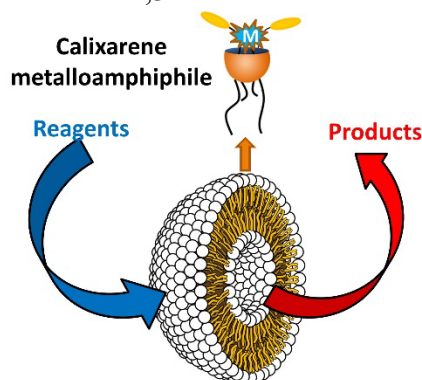
Burilov V.A.¹, Gafiatullin B.Kh.¹, Valiyahmetova A.M.¹, Mironova D.A.¹, Sultanova E.D.¹, Solovieva S.E.², Antipin I.S.¹

¹Kazan Federal University, Kremlin 29/1, Kazan, 420008, Russia, e-mail: ultrav@bk.ru

²Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS, Arbuzov 8, Kazan, 420088, Russia

Micellar catalysts, that can solubilize water-insoluble substrates and conduct traditional organic transformations in aqueous solutions, attracts much attention in last decades. Despite the fact that micellar catalysis has been successfully developing for more than half a century, there are only few studies related to metal-complex catalysis in the micellar medium. Even fewer works related to very promising and stable amphiphilic N-heterocyclic carbene (NHC) complexes of transition metals. The use of macrocycles with NHC chelate ligands opens great prospects for the production of new amphiphilic metal complex compounds.

The possibility of stepwise selective functionalization of the (thia)calixarenes lower and upper rims with lipophilic fragments on one side, and NHC ligands with additional polar groups to regulate the lipophilic-hydrophilic balance, on the other side of the macrocyclic cavity will give wide series of amphiphilic structures in the “1,3-alternate” stereoisomeric form.



Scheme 1.

Herein we present the synthesis of new amphiphilic calix[4]- and thiacalix[4]aene derivatives through “click” approach and their use in green catalysis in water media both using corresponding metal complexes (scheme 1) or stabilized metal nanoparticles.

We thank the Russian Science Foundation for the financial support of this work (grant No. 18-73-10033).

CREATION AND RESEARCH OF THE PROPERTIES OF BIOCOMPATIBLE HYDROGEL WITH TWO TYPES OF CROSSLINKS

Doroganov A.P.¹, Smirnova M.E.¹, Larin D.E.², Shibaev A.V.¹, Emelyanenko A.V.¹, Philippova O.E.¹

¹*Faculty of Physics, Moscow State University Lomonosov*

²*Institute of Organoelement Compounds A. N. Nesmeyanov RAS*

At the present time, the study of biocompatible polymer gels with high mechanical strength has attracted general attention. Indeed, this interest is primarily associated with the development of biotechnology and bioengineering in general. In this work, the subject of research is a natural polymer - carboxymethylhydroxypropyl guar (CMHPG) [1,2]. In the literature, the mechanical properties of gels based on it have already been studied [3].

The aim of this work was to create and study the behavior of CMHPG hydrogels with a change in the thermodynamic parameters of the solvent during equilibrium swelling. In particular, a method has been developed that makes it possible to create a hydrogel with two types of crosslinks based on a biocompatible polymer. The first type was chromium ions - strong covalent crosslinks, and the second type was dynamic covalent crosslinks.

A detailed study of the transition of the gel from the swollen to the collapsed state made it possible to understand what contribution to the coil-globule transition is made by each type of crosslinks, both individually and together. The theoretical predictions about the amplitude of the collapse were confirmed. Also, it was possible to be convinced of a stronger effect on the phenomenon of collapse of crosslinks by chromium ions. In addition, due to the dynamic nature of the second type of crosslinks, it was possible to observe a shift in the transition range from the swollen to collapsed state. This phenomenon was quantitatively confirmed by the method of elemental analysis.

This study sets a new stage in the development of targeted drug delivery. It is assumed that the discovered effects will make it possible to develop the studied approach and create microgels with predetermined properties. This will increase the ability of microgels to overcome biological barriers for the most efficient drug delivery.

Acknowledgement. This work was financially supported by the Russian Science Foundation (project N 18-73-10162).

REFERENCES

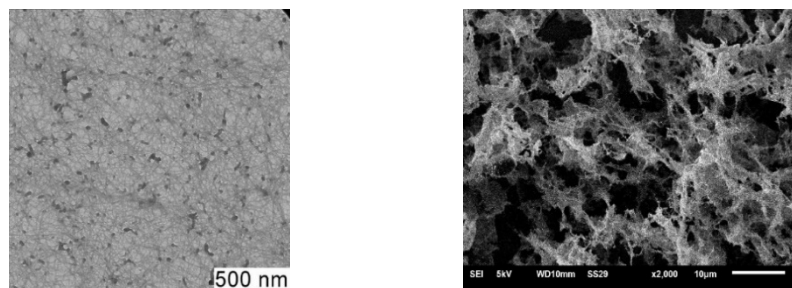
1. Bocchinfuso G., Mazzuca C., Sandolo C., Margheritelli S., Alhaique F., Coviello T. and Palleschi A. "Guar gum and scleroglucan interactions with borax: experimental and theoretical studies of an unexpected similarity." *The Journal of Physical Chemistry B* 114, no. 41 (2010): 13059-13068.
2. Reddy T., and Tammishetti S. "Gastric resistant microbeads of metal ion cross-linked carboxymethyl guar gum for oral drug delivery." *Journal of microencapsulation* 19, no. 3 (2002): 311-318.
3. Shibaev A., Doroganov A., Larin D., Smirnova M., Cherkaev G., Kabaeva N., Kitaeva D., Buyanovskaya A. and Philippova O. "Hydrogels of the carboxymethylhydroxypropyl guar polysaccharide crosslinked with multivalent metal ions." *Polymer Science ser. B*, 2020, vol. 62, in press

SUPRAMOLECULAR GELS BASED ON L-CYSTEINE AND AgNO₂ FOR MEDICAL APPLICATIONS

Perevozova T.V., Vishnevetsky D.V., Khizhnyak S.D., Pakhomov P.M.

Tver State University

e-mail: tanya.perevozova05@yandex.ru



a) b)
Fig. (a) SEM and (b) TEM micrographs of a gel sample based on L-Cys:
AgNO₂ (1: 1) at various magnifications

A unique feature of supramolecular hydrogels is absence of strong chemical bonds between the interacting components. Instead there are electrostatic and van der Waals interactions, hydrophobic effects, hydrogen bonds, weak donor-acceptor bonds act which as the driving force for the formation of the corresponding structures. Non-covalent cross-links form a three-dimensional network, inside which there is a solvent, which gives strength to the system.

In this paper a phenomenon of gelation in low-concentrated ($3 \cdot 10^{-3} \text{ M} - 3.75 \cdot 10^{-3} \text{ M}$) in water solutions of L-cysteine and AgNO₂ was discovered. It was found that the L-cys: AgNO₂ system at ratios of the initial components 1: 1 and 1.00: 1.25 forms a stable supramolecular hydrogel without the addition of a low-molecular-weight agent, which makes it possible to obtain a gel in one stage. The obtained hydrogels have thixotropic properties, i.e. they went into a solution state with gentle shaking and at rest they became gels again.

The processes of self-organization in the new system were investigated using a wide range of instrumental methods of analysis - viscometry, UV and IR spectroscopy, pH metry, dynamic light scattering, zeta potential measurements, scanning electron microscopy and transmission electron microscopy. A possible mechanism of gelation was proposed.

In view of the fact that the initial components are biologically active substances, such gels can serve as a structural basis for biomedical preparations intensify their effect [1-3]. Preliminary cytological results have shown that the concentration of the dispersed phase in the gel significantly affects cell division. We hope that this work will contribute to the development of new low molecular weight gelling agents with desired properties.

REFERENCES

1. P.M. Pakhomov, S.D. Khizhnyak, M.M. Ovchinnikov, V.M. Spiridonova, *Nanotechnologies in Russia*, 2010, **5**, 209.
2. P.M. Pakhomov, M.M. Ovchinnikov, S.D. Khizhnyak, O. A. Roshcina, P. V. Komarov, *Polym. Sci. A*, 2011, **53**, 820.
3. O.A. Baranova, N.I. Kuz'min, T.I. Samsonova, I.S. Rebetskaya, O.P. Petrova, P.M. Pakhomov, S.D. Khizhnyak, P.V. Komarov, M.M. Ovchinnikov, *Fibre Chemistry*, 2011, **43**, 90

The work was supported by the Ministry of education and science of the Russian Federation (project №4.5508.2017/warhead); the German-Russian interdisciplinary scientific center of G-RISC and the RFBR (project No. 18-33-00146 mol_a)

INTERPOLYELECTROLYTES BASED ON THIALCALIX[4]ARENE AND PILLAR[5]ARENE: SELF-ASSEMBLY IN MICELLEPLEXES AND POLYPLEXES AT PACKAGING DNA

Yakimova L.S., Nugmanova A.R., Shurpik D.N., Stoikov I.I.

*Kazan Federal University, A.M. Butlerov Chemical Institute, Kazan, Russian Federation
420008, Kremlevskaya Street, 18,
mila.yakimova@mail.ru*

Controlling the self-assembly of two macrocyclic species, differing in the number, type and spatial location of functional groups, in interpolyelectrolyte associate is an extremely challenging task, which could open new pathways to design a new generation of mixed nanoparticles with heteromultivalent molecular recognition for improve binding efficiency and selectivity.

For synthesis of interpolyelectrolyte associates we chose anionic thiacalix[4]arene and cationic pillar[5]arene. Both macrocycles belong to the class of cyclophanes - hydrocarbons consisting of aromatic units (typically a benzene ring) and aliphatic chains that forms bridges between two non-adjacent positions of the aromatic ring. But pillar[5]arenes are 1,4-disubstituted paracyclophanes, while thiacalix[4]arenes are 1,3-disubstituted metacyclophanes.

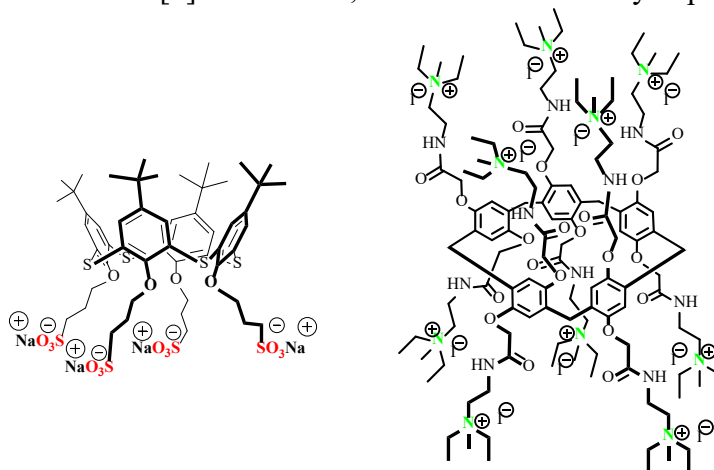


Figure 1. Structures of thiacalix[4]arene and pillar[5]arene derivatives – components of interpolyelectrolyte nanoparticles.

Interpolyelectrolytes show effective packaging of high molecular DNA from calf thymus. It turned out that the interaction of interpolyelectrolytes with DNA is completely different from the interaction of pillar[5]arene with DNA. Two various complexes with DNA: micelleplex- and polyplex-type, were formed. We found that DNA packaging in both cases preserves the DNA secondary structure in its native B form without distort its helicity. It gives us provides important advantage for the design of successful biomolecular delivery systems via optimizing the physicochemical properties of polycation and co-interpolyelectrolyte associates.

The work was supported by Russian Science Foundation (№18-73-10094).

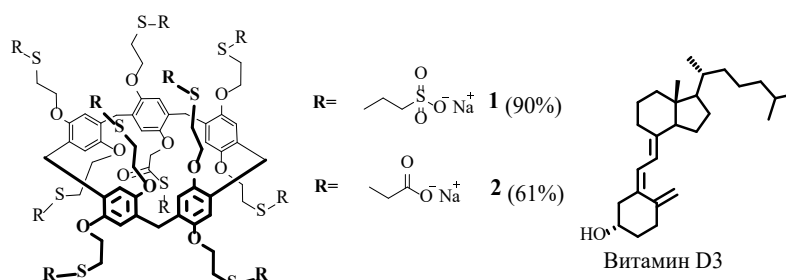
СИНТЕЗ И КОНТРОЛИРУЕМАЯ САМОСБОРКА С ВИТАМИНОМ D3 ЗАМЕЩЕННЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИЛЛАР[5]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИХ КАРБОКСИЛАТНЫЕ И СУЛЬФОГРУППЫ

Александрова Ю.И., Шурпик Д.Н., Стойков И.И.

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

Дефицит витамина D является провоцирующим фактором для целого ряда заболеваний. Однако из-за низкой растворимости и высокой активности витамина D постоянный прием витаминных добавок может привести к гиперкальциемии и гиперкальциурии. Одним из решений этой проблемы является использование системы доставки лекарств (СДЛ). Системы на основе макроциклических соединений занимают особое место среди СДЛ, в связи с наличием макроциклической полости, что делает эти соединения универсальными компонентами в СДЛ.

В данной работе были получены новые водорастворимые деказамещенные пиллар[5]арены (**1**, **2**), которые содержат тиасульфатные и тиакарбоксилатные фрагменты. Методом УФ-спектроскопии была установлена возможность макроцикла **2** взаимодействовать с витамином D3 с константой связывания $K_{1:2} = 267609 \text{ M}^{-1}$. Стехиометрия комплекса **1** / витамин D3 составила 1:2 и была определена с помощью статистической модели BindFit. Пространственная структура образующегося комплекса была подтверждена методами 2D ^1H - ^1H NOESY и DOSY ЯМР спектроскопии. С помощью метода динамического светорассеяния было показано, что в водном растворе пиллар[5]арен **1** не образует устойчивых самоассоциатов, а в стехиометрическом соотношении **1** / витамин D3 = 1:2 образуется устойчивая монодисперсная система ($\zeta = -50.50 \text{ mV}$). Стоит отметить, что с увеличением концентрации (10^{-3} - 10^{-5} M) компонентов в стехиометрическом соотношении увеличивается средний гидродинамический диаметр частиц при постоянном значении индекса полидисперсности системы (0.16).



Стоит отметить стабилизирующее действие макроцикла **1** на витамин D при УФ-облучении с $k_1(\mathbf{1} / \text{витамин D3}) = 1.7 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. Было установлено, что во всем диапазоне исследуемых концентраций (0.5-50 мкг/мл) пиллар[5]арены **1** и **2** не обладали способностью снижать жизнеспособность клеток A549.

Полученные результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение синтезированных тиапроизводных пиллар[5]арены в качестве компонентов самособирающихся биомедицинских систем доставки витамина D3 открывает новые горизонты в получении материалов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-03-00315 и гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2499.2020.3).

П-ТРЕТ-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНЫ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ АМИДНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ: СИНТЕЗ И СВЯЗЫВАНИЕ АНИОННЫХ СУБСТРАТОВ

Вавилова А.А., Стойков И.И.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18.
anelia_86@mail.ru*

Хорошо известно, что анионы играют ключевую роль во многих биохимических процессах, где они часто выступают в качестве субстратов и/или кофакторов в ферментативных реакциях, в окружающей среде, в межфазном катализе. Нарушение регуляции функций анионов является причиной многих болезней [1], а селективные синтетические рецепторы могут быть использованы в медицине в качестве лекарственных и диагностических средств. Однако, дизайн и синтез систем, способных распознавать и транспортировать анионы через клеточные мембраны, продолжает оставаться одной из актуальных проблем органической и супрамолекулярной химии.

Дизайн рецепторов на анионы является достаточно сложной задачей. Существует широкий диапазон форм и геометрии анионных частиц и поэтому необходим дизайн рецепторов, комплементарных к определенному типу анионов. Удобной платформой для дизайна таких структур являются производные (тия)каликс[4]арена [2]. Благодаря их макроциклической основе, возможности модификации по трем направлениям (верхний и нижний ободы и мостиковые фрагменты), они обладают способностью к селективному распознаванию и связыванию различных типов субстратов.

В данной работе путём региоселективного синтеза получен монозамещенный по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен с *N,N*-диэтилацетамидным фрагментом и осуществлена его дальнейшая функционализация амидными фрагментами. Также были проведены расчеты предполагаемой модели связывания анионов новыми и ранее полученными в нашей группе тиакаликс[4]аренами и проведён сравнительный анализ их комплексообразующих свойств по отношению к ряду отрицательно-заряженных субстратов (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , $CH_3CO_2^-$, $H_2PO_4^-$, NO_3^-). Новые анионные рецепторы на основе синтезированных соединений могут быть использованы в разработке сложных биомиметических материалов, диагностических агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gale P.A., Davis J.T., Quesada R. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 2497-2519.
2. Kumar R., Lee Y.O., Bhalla V., Kumar M., Kim J.S. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 4824-4870.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - кандидатов наук (МК-1279.2020.3).

АМФИФИЛЬНЫЕ ИМИДАЗОЛИЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАЛИКС[4]АРЕНА: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПОЛУЧЕННЫХ *IN SITU* КОМПЛЕКСОВ

Гарипова Р.И.¹, Бурилов В.А.¹, Богданов И.М.¹, Миронова Д.А.¹, Султанова
Э.Д.¹, Соловьева С.Е.², Антипин И.С.^{1,2}

¹ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия, г.
Казань ул. Кремлевская, 18

²ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, 420029, Россия, г. Казань, ул. Ак. Арбузова, 8.
aukhadieva.ramilya@yandex.ru

Комплексы переходных металлов с ННС-лигандами являются прекрасной альтернативой фосфиновым комплексам переходных металлов. N-гетероциклические карбеновые лиганды имеют ряд преимуществ: они устойчивы к влаге, к высоким температурам и к окислению [1].

Объединение макроциклической платформы с N-гетероциклическими лигандами позволит увеличить потенциал применения комплексов переходных металлов, полученных на их основе. Богатая химия каликсаренов позволяет селективно модифицировать как верхний, так и нижний обод различными функциональными группами. Ведение в макроцикл азидных/ алкинильных групп позволит получить триазольные полимерные частицы с контролируемой морфологией [2].

В данной работе представлена стратегия синтеза каликсаренов с азидными/алкинильными фрагментами и изучены некоторые физико-химические свойства полученных соединений.

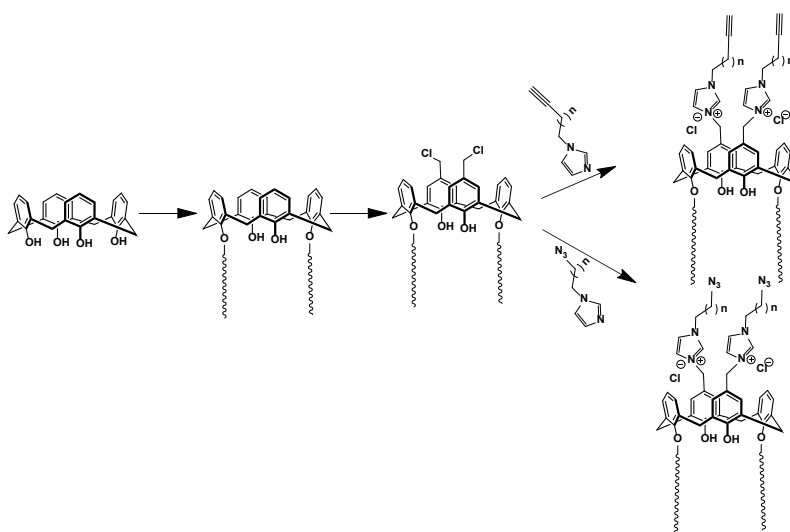


Схема 1. Стратегия синтеза производных каликс[4]арена

ЛИТЕРАТУРА

1. Глушков В.А., Валиева М.С., Майорова О.А., Байгачева Е.В., Горбунов А.А., *ЖОрХ*, **2011**, 2, 238-243.
2. Boring E., Geletii Y., Hill C. *J. Mol. Catal. A: Chem*, **2001**, 176, 49–63.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 19-13-00095.

ННС КОМПЛЕКСЫ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ П-ТРЕТ-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Гафиатуллин Б.Х.¹, Султанова Э.Д.¹, Миронова Д.А.¹, Бурилов В.А.¹,
Соловьёва С.Е.², Антипин И.С.^{1,2}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, химический институт им.
А.М.Бутлерова, Казань, Россия

42008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань,
Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, 8.

bul1212@yandex.ru

Перспективной платформой для создания самоорганизующихся каталитических наносистем является тиакаликс[4]ареновый макроцикл и его производные. Молекулы (тиа)каликсаренов могут быть легко модифицированы различными функциональными группами, что позволяет синтезировать комбинированные предорганизованные амфифильные структуры, которые в свою очередь могут формировать различные функциональные наносистемы, применяемые в мицеллярном катализе. Устойчивость комплексов к влаге и окислению кислородом воздуха имеет решающее значение при выборе металлокомплексных соединений для получения амфифильных катализаторов. Соли имидазолия являются привлекательными карбеновыми лигандами, на основе которых возможно получение стабильных ННС комплексов палладия, применяемых в качестве катализаторов.

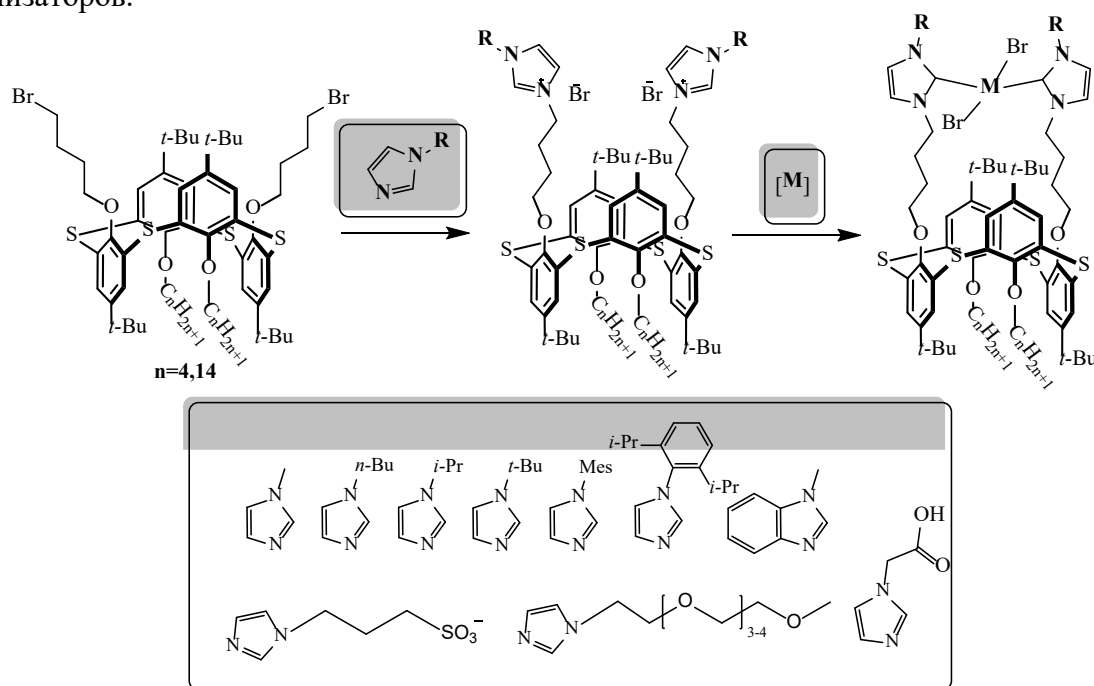


Схема 1. Синтез амфифильных ННС-комплексов палладия на основе тиакаликс[4]ареновой платформы.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 18-73-10033

АНТИМИКРОБНЫЕ И ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИКАТИОННЫХ ИМИДАЗОЛИЕВЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Гумерова С.К.¹, Волошина А.Д.¹, Сапунова А.С.¹, Миргородская А.Б.¹, Ленина О.А.¹,
Котенко А.А.², Прокопьева Т.М.², Михайлов В.А.², Захарова Л.Я.¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, 8,

²Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко,
83114, г. Донецк, ул. Р. Люксембург, 70
syumbelya07@mail.ru

Поверхностно-активные вещества (ПАВ), содержащие имидазолиевый фрагмент, привлекают большое внимание исследователей в области химиотерапии, так как зачастую эти соединения проявляют высокую антимикробную активность и обладают низкими токсическими свойствами в отношении эукариотических клеток и млекопитающих. Целью настоящей работы являлось оценка антимикробных свойств имидазолиевых ПАВ в отношении патогенов человека и метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилокока (MRSA); выяснение механизмов данной активности и определении их токсических свойств. Объектами исследования служили ПАВ серии m-s-m (Im), где s - спейсерный фрагмент, состоящий из двух, трех или четырех метиленовых звеньев, а m – гидрофобный радикал (C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅). Антимикробная активность каждого из веществ была определена на музейных штаммах бактерий, грибов и на штаммах MRSA стандартными методами [1]. Механизм антимикробной активности исследуемых соединений устанавливали с помощью метода прижизненного витального окрашивания бактерий *LIVE/DEAD BacLight™ Bacterial Viability* (Invitrogen) и по изменению поглощения цитоплазматической мембраной красителя кристаллического фиолетового. Гемолитическую активность исследуемых дикатионных ПАВ определяли на эритроцитах крови человека, следуя методике [1]. Острую токсичность веществ оценивали на лабораторных мышах. Цитотоксичность соединений определяли в отношении нормальной клеточной линии Chang liver с помощью Cytell Cell Imaging system [1].

Результаты работы свидетельствуют о том, что исследуемые дикатионные имидазолиевые ПАВ обладают выраженным антимикробным действием в отношении широкого спектра тест-микроорганизмов и штаммов MRSA. Наиболее эффективными оказались ПАВ, содержащие децильный гидрофобный радикал. Их антибактериальная активность оказалась в 3-5 раз выше, чем активность применяемого в качестве стандарта антибиотика норфлоксацин. Исследуемые соединения обладают мембранотропной активностью. Имидазолиевые ПАВ показали низкую гемолитическую и цитотоксическую активность и проявили себя как умеренно токсичные вещества. Полученные данные позволяют рассматривать дикатионные децилимидазолиевые ПАВ в качестве потенциальных высокоэффективных антимикробных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волошина А.Д., Семенов В.Э., Стробыкина А.С., Кулик Н.В., Крылова Е.С., Зобов В.В., Резник В.С. *Биоорганическая химия*, 2017, 43, 197-204.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №19-73-30012).

IN VITRO ОЦЕНКА ТАРГЕТНЫХ СВОЙСТВ ОЛИГОПЕПТИДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМУЛИРОВОК

Зухайб М.¹, Гарифуллин Р.¹, Павлов Р.В.², Гайнанова Г.А.²,
Захарова Л.Я.², Абдуллин Т.И.¹

¹*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия 420008, ул. Кремлёвская 18*

²*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия 420088, Россия, Казань, ул. Академика Арбузова, 8 mohamadzougheib@gmail.com*

Липосомы являются важным переносчиком биоактивных соединений, имеющих значительный терапевтический потенциал в доставке противоопухолевых лекарственных средств. Применение липосомальных формулировок (ЛФ) позволяет улучшить фармакокинетические свойства лекарств посредством различных неспецифических механизмов. Однако, согласно клиническим испытаниям, предложенные ЛФ все еще не обладают достаточно высокой селективностью к опухолям. Поэтому актуальной задачей является создание высокоэффективных таргетных компонентов липосом, обеспечивающих направленное воздействие на опухолевые ткани и клетки. Среди них значительный интерес представляют синтетические олигопептиды, структуру которых можно эффективно варьировать для обеспечения требуемой биоспецифичности и иммобилизации на липосомальной мембране.

В докладе представлены результаты *in vitro* изучения таргетных опухолевых специфических олигопептидов в составе ЛФ. Методом твердофазного синтеза получен амфифильный олигопептид с модельной последовательностью RGD, усиливающей проникновение ЛФ в опухолевые клетки. Получены липосомы, модифицированные RGD, и представлена их физико-химическая характеристика (размер, электрокинетический потенциал, индекс полидисперсности). Протестированы различные способы иммобилизации пептида в мембране композиционных липосом на основе фосфатидилхолина; оптимизировано соотношение липидного и пептидного компонентов. Исследовано внутриклеточное накопление модифицированных пептидом RGD липосом с инкапсулированным флуорофором в опухолевых клетках методами проточной цитометрии и лазерной сканирующей конфокальной микроскопии. Рассмотрены подходы к усилению таргетных свойств пептида RGD в композиции с другими биоспецифичными компонентами. Результаты могут быть использованы для повышения селективности действия противоопухолевых ЛФ с помощью иммобилизованных таргетных олигопептидов.

ЦИКЛИЗАЦИЯ ДИПЕПТИДОВ В ТВЕРДОЙ ФАЗЕ, САМОСБОРКА ЛИНЕЙНЫХ И ЦИКЛИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Ларионов Р.А.¹, Зиганшин М.А.¹, Зиганшина С.А.², Герасимов А.В.¹, Горбачук В.В.¹

¹*Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

420111, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 29/1

²*Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского, Казань, Россия
420029, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д. 10/7
radik.larionov@gmail.com*

В настоящее время дипептиды активно изучаются, благодаря тому, что в результате их термической обработки могут быть получены разнообразные наноструктуры, обладающие низкой токсичностью и биосовместимостью. Такие структуры проявляют биологическую активность и могут быть использованы в качестве противовирусных и антигельминтных препаратов, как средства доставки лекарств и антибиотиков в медицине, в качестве среды для нужд тканевой инженерии. Помимо биомедицинских применений пористые кристаллы дипептидов могут быть использованы для разделения газовых смесей и хранения индивидуальных газов. Однако, при нагревании дипептидов возможно протекание химических реакций с образованием других соединений, обладающих совершенно иными свойствами. Поэтому для корректного применения термической обработки в таких системах необходима информация о критических температурах, выше которых процессы самоорганизации дипептидов, переходят в самоорганизацию продуктов химических реакций.

В настоящей работе впервые были изучены реакции циклизации дипептидов L-изолейцил-L-аланин, L-лейцил-L-фенилаланин и L-фенилаланил-L-лейцин в твердой фазе при нагревании.

Были определены температуры начала реакций. В рамках неизотермической кинетики определены кинетические параметры этих реакций, включая энергию активации, множитель Аррениуса, порядок реакции, установлены кинетические модели, описывающие эти реакции.

Морфология тонких пленок линейных и циклических дипептидов была охарактеризована с использованием атомно-силовой микроскопии. Показано различие в результатах самосборки линейных и циклических дипептидов. Полученные результаты могут быть полезны для развития методов получения наноматериалов на основе олигопептидов при повышенных температурах, а также при разработке методов синтеза производных 2,5-дикетопиперазинов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (грант № 14.Y26.31.0019).

МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫЕ НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

Любина А.П., Гумерова С.К., Сапунова А.С., Волошина А.Д., Татаринов
Д.М., Терехова Н.В., Миронов В.Ф.

*Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, Казань, Россия
420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8
anna.lyubina@iopc.ru*

Митохондрии играют важную роль в жизнедеятельности клеток. Множество заболеваний, в том числе онкологических, связано с дисфункцией этих органелл. Направленное воздействие на митохондрии позволит снизить интенсивность энергетического метаболизма клеток, синтеза АТФ и впоследствии может привести к апоптозу – процессу программируемой клеточной гибели. Известно, что митохондриальный мембранный потенциал раковых клеток выше, чем здоровых. Основываясь на этих данных, был синтезирован ряд дифенилалкил-2- (2-гидроксифенил) этенилфосфониевых солей, предположительно влияющих на митохондрии опухолевых клеток. Соединения в ряду отличаются длиной алкильных радикалов при атоме фосфора. Данные структуры ранее показали избирательную антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий [1].

В работе была исследована цитотоксичность веществ в отношении условно-нормальных и опухолевых клеточных линий. Было выявлено соединение-лидер, имеющее октильный радикал при атоме фосфора. Оно показало высокую активность в отношении клеток карциномы печени человека (клеточная линия Hep G2) и карциномы шейки матки (клеточная линия M-HeLa). В результате дальнейших исследований была выявлена способность соединения снижать митохондриальный мембранный потенциал, усиливать продукцию активных форм кислорода и запускать апоптоз по внутреннему (митохондриальному) пути. Кроме того была проведена оценка апоптотических эффектов с использованием набора маркеров раннего апоптоза JNK, Bad, Bcl-2, Akt, Caspase-9 p53 и Caspase-8. Было выявлено увеличение флуоресценции каспазы-9, белков bcl-2 и Akt, JNK и незначительное снижение флуоресценции Bad. Уровень каспазы-8 в опытных и контрольных образцах оставался неизменным. Увеличение каспазы-9 в результате обработки фосфониевыми солями говорит об индукции апоптоза по митохондриальному пути. Это подтверждается преобладанием антиапоптотических белков Bcl-2, которые регулируют гибель клеток путем контроля проницаемости митохондриальной мембраны. Причиной апоптоза может являться стресс, который испытывает клетка. Об этом говорит увеличение белка JNK, известного как C-Jun N-концевая киназа или стресс-активированная протеинкиназа.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что исследуемые производные фосфониевых солей обладают цитотоксическим действием, обусловленным индукцией апоптоза, протекающего по митохондриальному пути. Таким образом, данные производные представляют интерес в качестве потенциальных противоопухолевых агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1- Tatarinov D.A., Kuznetsov D.M., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Strobykina A.S., Mukhitova F.K., Polyancev F.M., Mironov V.F. *Tetrahedron*, **2016**, 72, 8493–8501.

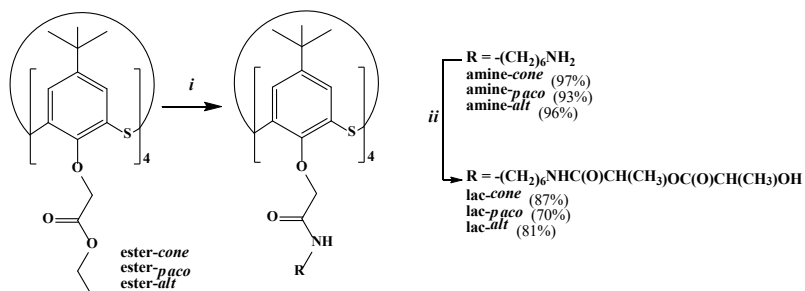
НОВЫЕ ЛАКТИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАКАЛИКСАРЕНА: СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ

Мостовая О.А., Падня П.Л., Шиабиев И.Э., Шурпик Д.Н., Стойков И.И.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Российская Федерация, Казань, Россия, 420008, Россия, г. Казань ул. Кремлевская, 18.

Факс: (843) 238-79-01. E-mail: olga.mostovaya@mail.ru

Значительный интерес к получению новых полифункциональных (мультивалентных) разветвленных структур связан с использованием их в качестве рецепторов и молекулоносителей в медицине и промышленности. В то же время их синтез сопряжен с рядом трудностей. Нами был предложен подход, позволяющий простым и удобным способом с высокими выходами получать стереоизмеры дендримероподобных соединений. В результате были получены новые тетразамещенные по нижнему ободу производные *p*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена с амидными и дилактидными фрагментами в трех стереоизомерных формах (*конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*). Их структура была установлена методами ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии.



Рядом физических методов (ЯМР, УФ, флуоресцентной спектроскопии) изучено влияние конформации макроциклической платформы на молекулярное распознавание катехоламинов – веществ, имеющих жизненно важное значение для живых организмов. Показано, что эффективность связывания катехоламинов (дофамина, адреналина и норадrenalина) наиболее высока в случае конформации *1,3-альтернат*. Также методом двумерной спектроскопии ЯМР NOESY было установлено, что ориентация гостей относительно макроциклической платформы оказывает существенное влияние на эффективность связывания за счет образования различного количества водородных связей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 16-13-00005).

ПОЛОЖИТЕЛЬНО И ОТРИЦАТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫЕ ТВЕРДЫЕ ЛИПИДНЫЕ ЧАСТИЦЫ, КАК НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Мищенко Е.В., Паламарчук Н.П., Королёва М.Ю.

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

Для эффективного взаимодействия носителей лекарственных веществ с целевыми клетками необходимо целенаправленно варьировать поверхностный заряд носителей. При этом поверхностный заряд частиц - переносчиков лекарственных веществ может быть как отрицательным, так и положительным в зависимости от вида целевых клеток, не очень высоким по абсолютной величине.

В данной работе твердые липидные частицы (ТЛЧ) на основе стеариновой кислоты были получены методом температурной инверсии фаз. Для стабилизации частиц были использованы неионогенные ПАВ Tween 60 и Span 60. Для модификации поверхностного заряда в состав ТЛЧ включали цетилтриметиламмонийбромид (СТАВ) или додецилсульфат натрия (SDS). ТЛЧ были диспергированы в 0,15 М растворе NaCl.

Размеры и ζ -потенциал ТЛЧ определяли с использованием анализатора Malvern Zetasizer Nano. На рис. 1 представлены зависимости размеров и ζ -потенциала ТЛЧ от концентрации СТАВ или SDS.

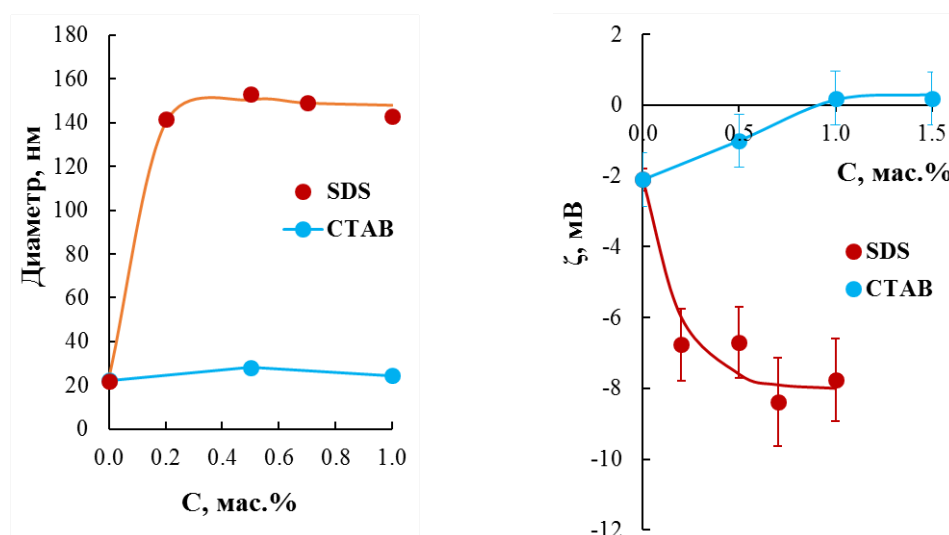


Рис. 1. Зависимости диаметра ТЛЧ (слева) и ζ -потенциала (справа) от концентрации SDS или СТАВ

При добавлении даже малых количеств SDS размер ТЛЧ резко возрастал от 22 до 140-150 нм и практически не изменялся при увеличении концентрации SDS до 1 мас.%. В диапазоне концентраций СТАВ от 0 до 1 мас.% размер ТЛЧ оставался практически постоянным.

Включение SDS в состав ТЛЧ сопровождалось увеличением отрицательного ζ -потенциала по абсолютной величине до -8 мВ. При увеличении концентрации СТАВ происходила перезарядка поверхности и ζ -потенциал ТЛЧ становился положительным.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и МНТИ в рамках научного проекта № 19-53-06014.

АГРЕГАЦИЯ (ТИА)КАЛИКСАРЕНОВ НА ГРАНИЦЕ РАЗДЕЛА ФАЗ ВОДА-ВОЗДУХ - ПОТЕНЦИАЛ В БИМЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Муравьев А.А.¹, Якупов А.Т.², Герасимова Т.П.¹, Волошина А.Д.¹, Соловьева С.Е.¹, Антипин И.С.^{1,2}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8.

²Казанский федеральный университет, Казань, Россия

420008, Россия, г. Казань ул. Кремлевская, д. 18

antonm@iopc.ru

Управление супрамолекулярными взаимодействиями играет важную роль в повышении эффективности органических красителей и макроциклов в нелинейных оптических материалах, сенсорах и системах доставки лекарств. Среди макроциклов особенный интерес представляют каликс[4]арены, на платформе которых может быть получено большое разнообразие топологий путем регио- и стереоселективной модификации, в результате чего могут быть получены системы, проявляющие многоцентровое распознавание, аллостерический эффект и агрегационное поведение.

В данной работе обсуждается влияние структурных факторов нитротиакаликсаренов **I** и пиразолильных производных (тия)каликс[4]аренов **II** на их агрегационное поведение на границе раздела фаз вода–воздух и формирование (Схема 1). Установлено формирование истинных монослоев Ленгмюра данных соединений. В случае монослоев нитротиакаликсаренов **I** наблюдалась длинноволновая полоса поглощения, связанная с агрегацией [1], а для монослоев пиразолов **II** выявлено связывание с ДНК.

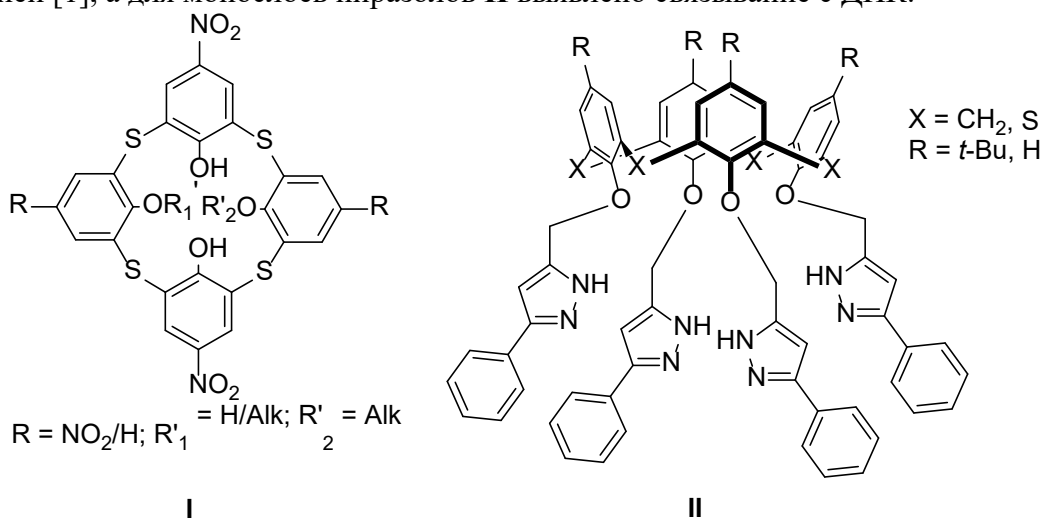


Схема 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muravev A.A., Gerasimova T.P., Fayzullin R.R., Babaeva O.B., Rizvanov I.Kh., Khamatgalimov A.R., Kadirov M.K., Katsyuba S.A., Litvinov I.A., Latypov S.K., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, *21*, 6916.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70204.

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ И СПОСОБА СМЕШЕНИЯ НА РЕЗУЛЬТАТ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ: ПЕРЕСТРОЙКА СУПРАМЕРОВ?

Мячин И.В., Орлова А.В., Ахиадорме Д.А., Кононов Л.О.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 47.
ilyamyachin1@gmail.com

К настоящему времени установлено [1,2], что многие макроскопически гомогенные растворы *низкомолекулярных* веществ структурированы (неоднородны) на нано- и мезо-уровне. Размер этих неоднородностей, представляющих собой супрамолекулярные агрегаты молекул растворенного вещества и растворителя, супрамеров в нашей терминологии [2], варьирует от ~ 1 нм до 10^2 – 10^3 нм. Недавно была выявлена важность этого нового типа «слабого» (если судить по величине энергии взаимодействия, которая не превышает $k_B T$ [3]), но крайне эффективного и самопроизвольного структурирования жидкостей для описания реакций [2,4].

Нами обнаружено, что стереоселективность реакции гликозилирования (рис. 1, *a*), сильно зависит от концентрации (C) гликозил-донора **1** ($\alpha/\beta = 1.5:1$, $C = 200$ мМ; $\alpha/\beta > 50:1$, $C < 10$ мМ) (рис. 1, *b*) при проведении реакции как в колбе [5], так и в проточном реакторе, и коррелирует с изменением величины удельного вращения раствора гликозил-донора **1** (рис. 1, *c*), что указывает [2] на перестройку супрамеров **1** при изменении концентрации. При проведении реакции в потоке можно выделить два режима смешения реагентов: (1) быстрый (время контакта $t = 1$ мин), с низкой конверсией гликозил-донора **1** ($Y = 57.2 \pm 1.5\%$), и (2) медленный ($t = 15, 30$ и 60 мин), при котором конверсия возрастает и не зависит от времени контакта ($Y = 73.9 \pm 1.1\%$). Этот эффект не вызван недостатком времени для завершения реакции, т.к. при проведении этой же реакции в колбе $Y > 80\%$ при всех исследованных временах контакта и концентрациях ($t = 15$ – 60 мин, $C = 5$ – 100 мМ) (рис. 2). По-видимому, это связано с перестройкой супрамеров реагентов под действием механических воздействий.

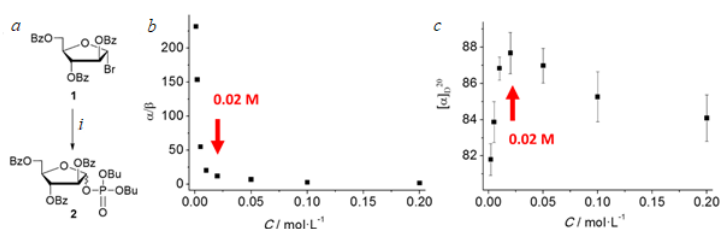


Рис. 1. *a* – Реакция гликозилирования (*i*: $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$, Pr^i_2NEt , MeCN , 20°C). *b* – Зависимость стереоселективности реакции (*a*) в колбе от концентрации реагентов (данные ЯМР ^1H) [5]. *c* – Удельное вращение раствора гликозил-донора **1** в MeCN . Стрелка показывает «критическую» [2] концентрацию – 20 мМ.

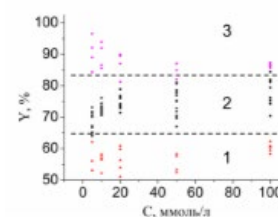


Рис. 2. Зависимость конверсии **1** (Y) в реакции (рис. 1, *a*) от концентрации. Время контакта реагентов: в потоке (1 мин (1), 15–60 мин (2)) и в колбе (1–60 мин (3)). Данные ЯМР ^1H .

ЛИТЕРАТУРА

1. Rak D., Sedláč M. *J. Phys. Chem. B*, **2019**, *123*, 1365–1374, и указанные там ссылки.
2. Kononov L.O. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 46718–46734 (обзор).
3. Zemb T., Kunz W. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **2016**, *22*, 113–119 (обзор).
4. Krickl S. *et al. Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 23773–23780.
5. Ахиадорме Д.А. и др. *Изв. АН. Сер. хим.*, **2016**, *65*, 2776–2778.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 16-13-10244-П).

ПОДХОДЫ К ДИЗАЙНУ ДИСКРЕТНЫХ И ПОЛИМЕРНЫХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ (ТИА)КАЛИКС[4]АРЕНОВ В КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Овсянников А.С.¹, Князева М.В.¹, Соловьёва С.Е.,² Антипин И.С.²

¹ *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Ак.Арбузова, д. 8.*

² *Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 19
osaalex2007@rambler.ru*

(Тиа)каликс[4]арены представляют собой универсальную молекулярную платформу для создания супрамолекулярных структур в кристаллической фазе. Будучи зафиксированной в одной из двух симметричных пространственных конфигураций (*конус* или *1,3-альтернат*), они могут участвовать в образовании либо дискретных координационных соединений кластерного типа, либо формировать координационные полимеры при взаимодействии с катионами металлов [1-3].

При этом контроль над молекулярной самосборкой супрамолекул на основе тиакаликс[4]аренов может осуществляться путём рационального дизайна как самих молекулярных строительных блоков, так и дополнительных солигандов, участвующих в образовании супрамолекулярного мотива в кристаллической фазе. При этом, открываются возможности для целенаправленного синтеза материалов, обладающих привлекательными функциональными свойствами (молекулярные магниты, люминесценция и другие) [4].

В данной работе будут представлены молекулы (тиа)каликс[4]аренов в качестве строительных блоков и приведены примеры целенаправленного дизайна координационных супрамолекулярных систем на их основе в кристаллической фазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ovsyannikov A.S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Ferlay S., *CoordChemRev.*, **2017**, 352, 51-186
2. Ovsyannikov A.S., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Kyritsakas N., Hosseini M. W., *CrystEngComm*, **2018**, 20, 1130–1140
3. Ovsyannikov A.S., Ferlay S., Chernova E.F., Solovieva S.E., Antipin I.S., Hosseini M. W., *Macroheterocycles*, **2017**, 10, 410-420
4. Bi. Y., Du S., Liao W., *CoordChemRev.*, **2014**, 276, 61-72.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-73-20035.

УПРАВЛЕНИЕ ИНКАПСУЛЯЦИЕЙ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ α -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ ИЗМЕНЕНИЕМ ИСТОРИИ ГИДРАТАЦИИ

Осельская В.Ю., Гатиатулин А.К., Зиганшин М.А., Горбачук В.В.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, РТ, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.
victorose@mail.ru*

Гидратация играет важную роль в образовании соединений включения циклодекстринов (ЦД) с лекарственными веществами. При этом фактор гидратации не ограничивается влиянием содержания воды в твердом ЦД. Влияние гидратации на свойства ЦД является более сложным вследствие кооперативности фазовых переходов при гидратации ЦД и включения «гостя» циклодекстрином. Эта кооперативность предполагает значительное влияние истории гидратации ЦД на процесс включения «гостя».

В настоящей работе впервые обнаружено, что история гидратации влияет на рецепторную емкость α -циклодекстрина (α -ЦД) по отношению к летучим органическим соединениям [1]. Показано, что эта емкость меняется от нуля до стехиометрического значения и обратно при изменении порядка и направления гидратации / дегидратации α -ЦД. Такое изменение рецепторной способности α -ЦД вызвано тем, что связанная этим рецептором вода выполняет две функции: она может активировать включение «гостя» циклодекстрином, а также конкурировать с «гостем» за место в клатрате. Эти параллельные роли позволяют проводить «умное» регулирование инкапсуляции органических соединений циклодекстрином за счет тонкой настройки процедуры приготовления его гидрата.

Было показано, что в зависимости от истории гидратации α -ЦД образует гидраты с одинаковым содержанием воды, но с разными типами упаковки и разной кинетикой дегидратации, что коррелирует с их различной способностью к включению органических «гостей». Эта корреляция показывает, как «высокоэнергетическая» и «низкоэнергетическая» вода воздействует на инкапсуляцию «гостя» α -ЦД. Полученные результаты могут быть использованы для описания роли воды в комплексообразовании с участием других циклодекстринов, а также иных гидрофильных рецепторов биомиметической и биологической природы [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Yu., Ziganshin M.A., Gorbachuk V.V. *RSC Adv.*, **2019**, *9*, 37778-37787.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ №[20-33-90130](#) и за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности, № 0671-2020-0061.

АГРЕГАЦИОННЫЕ И СОЛЮБИЛИЗАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ВИОЛОГЕНОВОГО КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА И ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ

Разуваева Ю.С.¹, Кашапов Р.Р.¹, Зиганшина А.Ю.¹, Сергеева Т.Ю.¹, Ибрагимова А.Р.¹,
Кушназарова Р.А.¹, Павлов Р.В.¹

¹ *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
julianner@mail.ru*

Использование супрамолекулярных ансамблей в качестве систем доставки липофильных лекарственных препаратов позволяет увеличить их растворимость и, следовательно, биодоступность при физиологическом рН и без применения неполярных органических растворителей [1,2]. Использование амфифильных макроциклических производных каликс[4]аренов и каликс[4]резорцинов вместо традиционных амфифилов придает наноконтейнерам ряд преимуществ благодаря возможности модификации агрегатов биологически активными, стимул-чувствительными и нацеливающими лигандами за счет их ковалентного присоединения к ободам макроцикла или благодаря нековалентному комплексообразованию с полостью макроцикла. В данной работе было исследовано влияние добавок додецилсульфата натрия (ДСН) на агрегационные и солюбилизационные свойства метилвиологенового кавитанда на основе каликс[4]резорцина (ВКР). Выбор макроцикла обусловлен его хорошей растворимостью, способностью к агрегации, а также сродством виологеновых групп к митохондриям [3,4].

В представляемой работе обнаружено влияние соотношения компонентов на агрегационные свойства смешанной системы. С увеличением содержания ПАВ в системе наблюдается изменение структуры и солюбилизирующих свойств агрегатов. Так до соотношения ВКР:ДСН=1:5 и выше соотношения 1:10 агрегаты в растворе представляют собой смешанные мицеллы различного состава, хорошо солюбилизирующие гидрофобные субстраты. При соотношениях 1:5 и 1:10 в системе формируются более крупные наночастицы с низкой солюбилизационной емкостью. Для эквимолярной композиции определена солюбилизирующая способность по отношению к антиоксидантам рутину и кверцетину. Агрегаты способны солюбилизировать исследуемые вещества и затем постепенно высвобождать загруженный субстрат как в кислой, так и в нейтральной среде в течение за 96 часов. Таким образом, наноразмерный диапазон, способность к солюбилизации и пролонгированному высвобождению гидрофобных молекул смешанных агрегатов ВКР–ДСН показывает перспективы их применения в качестве систем для доставки лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdel-Hafez S.M., Nathout R.M., Sammour O.A. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, **2018**, 167, 63–72.
2. Chen M.X., Li T., Peng S., Tao D. *New J. Chem.*, **2016**, 40, 9923–9929.
3. Robb E.L., Gawel J.M., Aksentijević D., Cochemé H.M., Stewart T.S., Shchepinova M.M., Qiang H., Prime T.A., Bright T.P., James A.M. et al. *Free Radic. Biol. Med.*, **2015**, 89, 883–894.
4. Drechsel D.A., Patel M. *Toxicol. Sci.*, **2009**, 112, 427–434.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 17-73-20253.

МЕЧЕННАЯ ТРИТИЕМ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА В ИССЛЕДОВАНИИ КОМПЛЕКСОВ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА-НАНОАЛМАЗ

Синолиц А.В., Чернышева М.Г., Бадун Г.А.

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия,
119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3
mighty-mouser@yandex.ru*

Модификация поверхности детонационных наноалмазов (ДНА) гиалуроновой кислотой (ГК) может улучшить биодоступность и коллоидную стабильность наноалмазов и препаратов на их основе [1]. В работе получали адсорбционные комплексы ГК и ДНА с разным содержанием карбоксильных групп на поверхности. Для определения количества ГК в составе комплексов использовали меченную тритием гиалуроновую кислоту ($[^3\text{H}]$ ГК), полученную с помощью метода термической активации трития и очищенную с помощью диализа [2].

Для получения адсорбционных комплексов ГК-ДНА смешивали $[^3\text{H}]$ ГК с суспензией ДНА и выдерживали 2 суток при 25°C. Затем отделяли ГК-ДНА с помощью центрифугирования и измеряли радиоактивность осадка после его промывки. Из изменения радиоактивности раствора определяли равновесную адсорбцию ГК, из радиоактивности промытого водой осадка определяли количество ГК, прочно связанного с поверхностью ДНА.

Для некарбоксилированных наноалмазов показано, что зависимость равновесной адсорбции от концентрации имеет ленгмюровский тип. Максимальное значение адсорбции, рассчитанное из уравнения Ленгмюра в единицах г(ГК)/г(ДНА), увеличивалось с увеличением средней молекулярной массы ГК. Однако, часть ГК удалялась с поверхности ДНА при отмывке комплекса водой. Для карбоксилированных ДНА адсорбция ГК была намного меньше, и определить равновесное значение по разнице концентраций оказалось невозможным. Однако применение $[^3\text{H}]$ ГК позволило надежно определить количество ГК, связанной с карбоксилированными ДНА, которое оказалось примерно в 10 раз ниже.

Комплексы ДНА-ГК были охарактеризованы с помощью капиллярного электрофореза. Было показано, что для некарбоксилированных ДНА электрокинетический потенциал в водной суспензии меняется от +20 мВ для немодифицированного образца до -20 мВ после образования комплексов с ГК. Для карбоксилированных ДНА значение электрокинетического потенциала оставалось -30 мВ как для исходного, так и для модифицированного.

ЛИТЕРАТУРА

1. d'Amora M, Camisasca A., Boarino A, Arpicco S., Giordani S. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2020**, 188, 110779.
2. Синолиц А.В., Чернышева М.Г., Бадун Г.А. *Радиохимия*, **2021**, 63 (в печати)

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 19-33-90151.

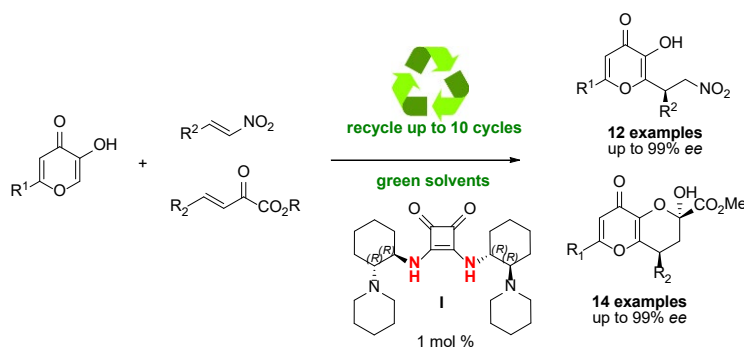
C₂-СИММЕТРИЧНЫЙ ХИРАЛЬНЫЙ СКВАРАМИД - ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ РЕГЕНЕРИРУЕМЫЙ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОР ДЛЯ АСИММЕТРИЧНЫХ РЕАКЦИЙ МИХАЭЛЯ

М. Yu. Fedotov^{1,2}, А. А. Kostenko¹, А. N. Komogortsev¹, В. V. Lichitsky¹, О. Yu. Kuznetsova¹, А. S. Kucherenko¹

¹Институт органической химии Российской академии наук, 119991, Россия, Москва, Ленинский проспект д. 47.

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия 119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
mishafedotov@mail.ru

Был разработан простой и высокоэффективный C₂-симметричный третичный амин-скварамидный органокализатор **I** для проведения асимметричных реакций Михаэля. В присутствии только 1 мольного % этого катализатора производные койевой кислоты и β-дикарбонильные соединения реагируют с нитроолефинами или ненасыщенными кетоэфирами, давая соответствующие аддукты с почти количественным выходом и энантиоселективностью до 99% ee. Аддукты, производные койевой кислоты, могут быть эффективно получены в «зеленых» условиях (в EtOH или чистой воде). Более того, из-за очень низкой растворимости в органических растворителях разработанный катализатор без нанесенного носителя может быть легко извлечен и повторно использован в каталитических реакциях до 10 раз. Максимальная доступность органокализатора (одностадийный синтез без хроматографической очистки), высокий уровень стереоиндукции, низкая эффективная загрузка и возможность повторного использования делают его привлекательным для промышленного применения в фармацевтической промышленности.



ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Kostenko, А. S. Kucherenko, А. N. Komogortsev, В. Lichitskii, S. G. Zlotin. Asymmetric Michael addition between kojic acid derivatives and unsaturated ketoesters promoted by C₂-symmetric organocatalysts. *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 9314-9318.
2. А. S. Kucherenko, А. А. Kostenko, А. N. Komogortsev, В. Lichitskii, М. Yu. Fedotov, S. G. Zlotin. C₂-Symmetric Chiral Squaramide, Recyclable Organocatalyst for Asymmetric Michael Reactions. *J. Org. Chem.* 2019, **84**, 4304–4311.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 16-13-10470-П.

ГРЕБНЕОБРАЗНЫЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТЫ - САМООРГАНИЗАЦИЯ В РАСТВОРЕ И КОНДЕНСИРОВАННОЙ ФАЗЕ

Фетин П.А.¹, Кадников М.В.¹, Зорин И.М., Лезов А.А.¹, Паширова Т.Н.², Билибин А.Ю.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, 199034 Университетская наб., д. 7–9

² Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, г. Казань, 420088, ул. Академика Арбузова, дом 8

Самоорганизация вещества является основным способом функционирования живой материи. Поверхностно-активные мономеры сочетают в себе способность к самоорганизации и в тоже время являются строительными блоками для образования макромолекулярных объектов, поэтому изучение таких систем открывает возможности для создания новых ПАВ-селективных электродов [1], каталитических систем [2], мембран для первапорации и топливных элементов [3] и прочих «умных» устройств.

Основными объектами исследования этой работы являлись две серии поверхностно-активных мономеров и гребнеобразных полиэлектролитов на их основе. Первая серия – производные 11-акрилоилоксиундецилтриметиламмония с различными противоионами (бромид, нитрат, камфорсульфонат, толуолсульфонат, ацетат и трифторацетат) [4]. Вторая серия – это поверхностно-активные мономеры с вариацией ионной группы ПАВ, а именно, бромиды триметиламмония, триэтиламмония, пиридиния, хинолиния, N-метилморфолиния. В докладе обсуждаются солюбилизационные свойства полученных мономеров и гребнеобразных полиэлектролитов, величины критических концентраций мицеллообразования и ассоциации, форма и размер мицелл, а также способность этих соединений к каталитической активности (на примере реакции гидролиза модельного сложного эфира).

Совокупность гидрофобных взаимодействий между боковыми звеньями гребнеобразных полиэлектролитов, а также их локальное концентрирование из-за соединения в полимерную цепь приводит к образованию ассоциатов. В работе представлены доказательства упорядоченной структуры ассоциатов, как в растворе, так и в конденсированной фазе. Подобное явление свойственно концентрированным растворам низкомолекулярных ПАВ [5]. В случае полимерного ПАВ структуры гексагонального и ламеллярного типа формируются при гораздо меньших концентрациях растворенного вещества (менее 1 весового процента).

ЛИТЕРАТУРА

1. Zorin I.M., Scherbinina T.M., *Talanta*, **2014**, 130, №1, 171-177.
2. Pashirova T.N., Fetin P.A., *ChemPlusChem*, **2020**, 85, 1939-1948.
3. Zhao Q., An Q.F., *Journal of Membrane Science*, **2011**, 379, №1-2, 16-49.
4. Fetin P.A., Zorin I.M., *Journal of Molecular Liquids*, **2020**, 309, 113103.
5. Magid L.J., *Journal of Physical Chemistry B*, **1998**, 102, №21, 4064–4074.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-73-00059.

Авторы выражают благодарность ресурсным центрам СПбГУ: Нанотехнологии, Рентгенодифракционные методы исследования, Криогенный отдел, Термогравиметрические и калориметрические методы исследования.



СТЕНДОВЫЕ И ЗАОЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

SELF-ORGANIZATION PROCESSES IN LOW-CONCENTRATED AQUEOUS SOLUTIONS BASED ON AMINO ACIDS L-CYSTEINE, N-ACETYL-L-CYSTEINE AND SILVER ACETATE

Averkin D.V., Adamyan A.N., Seleznyova T.V., Vishnevetsky D.V., Khizhnyak S.D., Pakhomov P.M.

*Tver State University, Tver, Russia
170102, Russia, Tver, Sadovyy pereulok, 35.
averkindmitry@gmail.com*

The study of the processes of self-organization of supramolecular systems based on L-cysteine and N-acetyl-L-cysteine with silver acetate (the CSSac and the NACac, respectively) has the scientific interest, because of biocompatibility and low concentration of active ingredients of these systems provide a wide field of practical application. Studies aimed at preserving the antiseptic properties of solutions of silver nanoparticles against pathogenic microorganisms and reducing their general toxicity are especially relevant. It is known that the first stage of the self-assembly of the CSSac is the formation of silver mercaptide (SM) clusters. During studies of the system CSSac it was found that the gelation, initiated by adding electrolytes such as NaCl and Na₂SO₄, increases the practical significance of the system and allows the creation of various thixotropic hydrogels as the bases for the regenerative medicines. To examine the contribution of amino and carboxyl groups of the amino acid L-cysteine in the processes of the self-assembly of the SM clusters of the CSSac it was proposed to use the NACac system where the amino acid has the blocked amine group. It allows us to compare the structure formation processes in the CSSac with the NACac.

It was found that the NACac system is capable to self-organization at concentrations in the range from 0.1 to 1 mM of N-acetyl-L-cysteine in the aqueous solution with the amino acid / silver salt molar ratios from 1 to 1 to 1 to 1.4. In comparison to the CSSac solutions, which have a weak yellow color, the NACac solutions are colorless. Rheological tests on a vibrating viscometer show the values of the intrinsic viscosity of the NACac solutions from 1 mPa·s to 3.5 mPa·s for systems with different amino acid / silver salt ratios. In electronic spectra it was found that all systems are characterized by absorption at 270 nm and 320 nm, absorption at 398 nm, which is characteristic for the CSSac systems, is not observed for the NACac systems. Measurement of the zeta potential registers the difference in the charge of the aggregates - in the CSSac the zeta potential value is +60 mV±5 mV; in the NACac systems the zeta potential value varies from -35 mV±4 mV to -60 mV±5 mV depending on the concentration of the amino acid in the solutions and the molar ratios of the amino acid to silver acetate. The method of dynamic light scattering shows that the solutions are characterized by a wide distribution of aggregates in size with a hydrodynamic diameter from 90 nm to 600 nm. Measurement of the pH of solutions showed that the NACac systems are characterized by slightly more acidic pH values - from 3.2 to 3.6, than the CSSac system which has the value 3.9.

The authors have a hypothesis that the self-organization in the NACac occurs through the formation of chelate-like complexes of silver ions and N-acetyl-L-cysteine and their further combination through acetate anions and undissociated silver acetate molecules. The study will be continued.

SELF-ORGANIZING STIMULUS-SENSITIVE DENDRIMERSOMES AS A DRUG DELIVERY PLATFORM

Valeria Arkhipova^{1,2}, Nadezhda Knauer^{1,3}, Ekaterina Pashkina^{1,3}, Olga Boeva^{1,2,3}, Alya Venyaminova¹, J. Sánchez-Nieves⁴, F. Javier de la Mata⁴, Rafael Gomez⁴, Evgeny Apartsin^{1,2}

¹ *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia*

² *Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

³ *Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia*

⁴ *Department of Organic and Inorganic Chemistry, University of Alcalá, Alcalá de Henares, Spain.*

Supramolecular constructs are often used as drug delivery vehicles, for the encapsulation of therapeutic agents in nanoscale associates followed by controlled release in target cells can increase drug efficacy and reduce toxic effects.

Highly symmetric hyperbranched molecules — dendrimers and dendrons — are promising building blocks for nanoparticles. This type of polymers is distinguished by the regularity of their structure. Moreover, the structure of a dendrimer can be controlled with precision during the stepwise synthesis process. In this work, a series of new amphiphilic dendritic molecules, hybrid triazine-carbosilane dendrons, was synthesized.

The presence of a branched hydrophobic dendritic block stimulates the self-assembly of molecules into stable two-layer associates (dendrimerosomes) in water and physiological conditions. The triazine part acts as a stimulus-sensitive block in the molecule —dendrimerosomes undergo structural reorganization at pH~6 during protonation. This fact indicates ability of dendrimerosomes to release transported substances in the cell at the early endosome stage.

Self-assembled dendrons effectively encapsulate therapeutic molecules, as has been shown for doxorubicin, methotrexate, methylene blue and rose bengal molecules. Hydrodynamic size of drug-loaded dendrimerosomes does not exceed 100 nm (PDI 0.19–0.25), their total charge is ~+ 15 mV. Doxorubicin-loaded dendrimerosomes accumulate in target cells during 4 hours of co-incubation and cause cell death within 24-72 hours.

Dendron complexes with antitumor nucleic acids (miR-34a, anti-miR-21) have also shown their effectiveness. Dendrimerosomes with oligonucleotides (400–500 nm) effectively penetrate tumor cells of both adherent and suspension lines, causing apoptosis.

Our results show that amphiphilic triazine-carbosilane dendrons can be considered a promising platform for the delivery of low- and high-molecular-weight therapeutic drugs into cells.

The study was supported by the RFBR grant 18-33-20109 and by the grant of the President of RF MK-2278.2019.4

SYNTHESIS AND SELF-ASSEMBLY OF NEW AMINOPHOSPHONATES CONTAINING STERICALLY HINDERED PHENOLIC AND ONIUM FRAGMENTS IN THE STRUCTURE

Burilova E.A.¹, Gibadullina E.M.¹, Bukharov S.V.², Burilov A.R.¹, Zakharova L.Ya.¹

¹Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS,
Kazan, Russian Federation

420088, Russian Federation, Kazan, Arbuzov St., 8

²Kazan National Research Technological University, Kazan, Russian Federation

420015, Russian Federation, Kazan, Karl Marx str., 68

burilovajen07@mail.ru

Phosphorus- and nitrogen-containing sterically hindered phenols are known as antioxidants used for the treatment of diseases induced by oxidative stress. The contemporary approach to the development of new types of antioxidants is the design of polyfunctional stabilizers on their basis, which are able to inhibit radical-chain processes by various mechanisms. For example, hindered phenolic moiety acts as free radical scavenger, and the phosphoryl group is responsible for the reactions of nonradical destruction of hydroperoxides. The formation of new types of aminophosphoryl compounds, containing terminal long-chain groups and an ammonium fragment is important for solving the above problems.

In this work, we have synthesized the first representatives of aminophosphonates containing sterically hindered phenolic and onium fragments in the structure (ASHP) (Fig. 1).

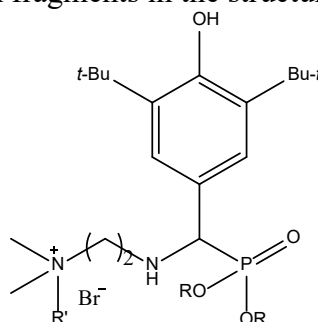


Fig. 1. Structures of aminophosphonates containing sterically hindered phenolic and onium fragments (ASHP-2-R; R= C₂H₅ and R' =C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅, C₁₆H₃₃)

The structure of all compounds was proved by NMR ¹H and ¹³C, IR spectroscopy, mass spectrometry and elemental analysis. The self-assembly of new synthesized antioxidants was studied by tensiometry, conductometry, spectrophotometry, fluorimetry and dynamic light scattering. The quantitative characteristics of self-assemblies: critical association concentration (CAC), solubilization capacity, aggregation numbers, and size were determined. It was found that with an increase in the length of the alkyl chain of ASHP, from the decyl derivative to its hexadecyl analogue the CAC decreases by 2 orders of magnitude. The best solubilizing ability was possessed by ASHP with a hexadecyl fragment.

This work was supported by Russian Science Foundation № 19-73-30012

ANALYSIS OF THE EFFECT OF *ARONIA MELANOCARPA* EXTRACTS ON PHAGOCYTOTIC ACTIVITY OF RAT NEUTROPHILS

Bushmeleva K.N.¹, Vyshtakalyuk A.B.², Parfenov A.A.²

¹*Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia
420111, Russia, Kazan, Lobachevskogo st., 2/31.*

²*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS
420088, Russia, Kazan, Arbuzov st., 8
ks.bushmelewa09@yandex.ru*

Disruption of phagocytic activity as one of the main functional characteristics of neutrophils is an indicator of a decrease in the body's resistance to infectious diseases [1].

In the experiments, extracts were used, in which antioxidant activity was revealed earlier [2]. The extracts were obtained by three-fold extraction for 1.5 h at 50 °C from crushed frozen fruits of biological maturity of black chokeberry with 85% solution of propylene glycol-1.3 in water.

For 7 days, the rats were orally administered with plant extracts, after which immunosuppression was induced by a single administration of the cytostatic Cyclophosphamide, then the extracts were continued till the end of the experiment. For the analysis, heparinized whole blood was used to which fluorescently labeled *Escherichia coli* bacteria were added and incubated at 37 °C. Phagocytosis was stopped by placing the samples on ice, and fluorescence quenching reagents were added.

The absorption ability of rat blood phagocytes was assessed by cytometry using a Guava easyCyte 8HT flow cytometer, "Millipore" (Beckman Coulter, USA). The phagocytic index was calculated - the number of phagocytes that absorbed FITC-labeled bacteria, relative to the total number of neutrophils.

Analysis of the absorption ability of rat peripheral blood neutrophils revealed its increase in the experimental group after the administration of a cytostatic in comparison with the control. The absorption capacity of neutrophils in the control group decreased after the induction of immunosuppression, which may be one of the causes of damage to the mechanisms of the immune response.

The phagocytic potential of neutrophils was significantly higher in rats after prophylactic administration of the extract as compared to the control group.

Thus, the analysis revealed a positive effect of propylene glycol extracts from *Aronia melanocarpa* fruits on the immune status of rats.

REFERENCES

1. Firth M.A., Shewen P.E., Hodgins D.C. *Animal health research reviews*, **2005**, 6(2), 1096-1102.
2. Bushmeleva K.N., Vyshtakalyuk A.B., Terenzhev D.A., Nikitin E.N. *European Journal of Clinical Investigation*, **2019**, 49, 119-119.

FIRST HYDROGELS BASED ON AMMONIUM SALTS 2-(4,6-DIMETHYL-2-OXO-3A,6A-DIPHENYL-5-THIOGLYCOLURYL)ACETIC ACID

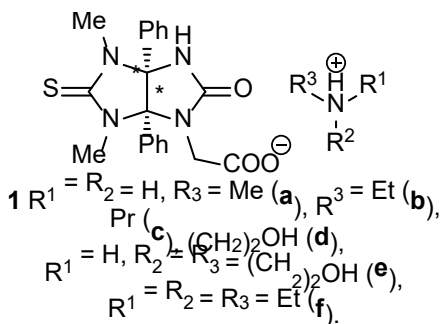
Demina V.I.^{1,2}, Baranov V.V.¹, Kravchenko A.N.^{1,3}

¹*N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, Moscow, Russia
119991, Russia, Moscow, 47 Leninsky Ave..*

²*D.I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, Russia
125047, Russia, Moscow, 9 Miusskaya Sq.*

³*G.V. Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia
117997, Russia, Moscow, 36 Stremyanny Ln.
viktoriya0998@mail.ru*

Recently, low-molecular-weight organic gelling agents (LMOGs), which are the basis for the creation of new materials, are of increasing interest. The aim of this work is to search for new hydrogelators in the series of ammonium salts of 2-(4,6-dimethyl-2-oxo-3a,6a-diphenyl-5-thioglycoluryl)acetic acid.



Salts **1a-f** were synthesized by refluxing amines (methylamine, ethylamine, propylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethylamine) and 2-(4,6-dimethyl-2-oxo-3a,6a-diphenyl-5-thiohexahydroimidazo[4,5-*d*]imidazol-1(2H)-yl)acetic acid in MeOH. Hydrogels based on salts **1a-f** were formed upon cooling of aqueous solutions with a concentration >3%. The morphology of each of the obtained gels was studied using optical microscopy (Levenhuk D320L).



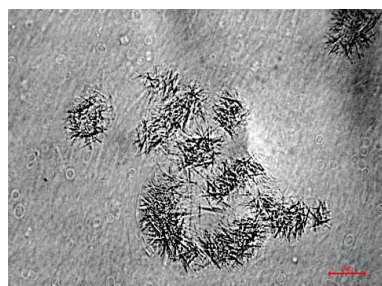
1a



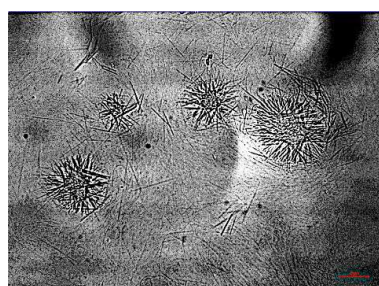
1b



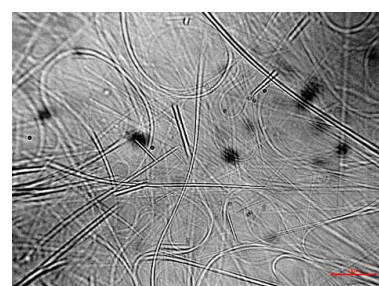
1c



1d



1e



1f

Scientific Schools Development Program by Zelinsky Institute of organic chemistry is gratefully acknowledged.

DETERMINATION OF GLYPHOSATE IN BEEKEEPING PRODUCTS BY HPLC WITH FLUORESCENT DETECTION

Zhilkin M.E., Burkin K.E., Likhacheva A.Yu., Gainullin A.Z., Rakhmetova E.R., Mukhammetshina A.G., Balymova M.V.

*Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety (FGBNU "FTsTRB-VNIVI").
st. Scientific town-2. Kazan. 420075. Republic of Tatarstan. Russia.
fizhim@vnivi.ru*

Currently, the issue of monitoring pesticides in environmental objects and food is very relevant. Some of the most widely used herbicides are preparations based on glyphosate (N-(phosphonomethyl)-glycine), which are marketed by manufacturers as low-toxic and safe pesticides. However, the authors of [1] found that glyphosate increases the likelihood of developing cancer and can negatively affect mental and reproductive health. N-(phosphonomethyl)-glycine is a systemic herbicide of continuous action from the group of inhibitors of the biosynthesis of aromatic amino acids. The possibility of impact on non-target organisms, for example, bees, is not excluded. Thus, glyphosate can accumulate in beekeeping products (honey, bee bread, propolis) [2]. The herbicide weakens the immunity of bees due to the destruction of beneficial bacteria in the digestive organs, which negatively affects the development of larvae and leads to a decrease in the population [3].

The lack of officially approved methods for the determination of glyphosate in beekeeping products in Russia does not allow monitoring its residual amounts and, therefore, helping to prevent the ingress of the herbicide into the human body through the trophic chains. Thus, the determination of glyphosate in the waste products of honeybees is an urgent problem, one of the solutions of which can be the HPLC analysis method developed by us, based on the extraction of glyphosate with a mixture of solvents, derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate (FMOC-Cl) and fluorescence detection of the resulting product under reverse phase HPLC. The lower limit of the determined content of glyphosate is 0.05 mg/kg with a standard deviation not exceeding 0.05.

The advantages of the developed technique are simplicity, rapidity and small amounts of organic solvents used, which corresponds to the basic ideas of "green chemistry".

REFERENCES:

1. Valle, A.L. Glyphosate detection: methods, needs and challenges / A. L. Valle, F. C. C. Mello, R. P. AlvesBalvedi, L.P. Rodrigues, L. R. Goulart // *Environmental Chemistry Letters* - 2019. - V.17. - P.291-317.
2. Balbuena, M.S. Effects of sublethal doses of glyphosate on honeybee navigation / M. S. Balbuena, L. Tison, M.L. Hahn, U. Greggers, R. Menzel, W. M. Farina // *The Journal of Experimental Biology* - 2015. - V.218. - P.2799-2805.
3. Faita, M.R. Glyphosate-based herbicides and *Nosema* sp. microsporidia reduce honey bee (*Apis mellifera* L.) survivability under laboratory conditions / M.R. Faita, M.M. Cardozo, D.T. Amandio, A.I. Orth, R.O. Nodari // *Journal of Apicultural Research* - 2020. - V.59. - P.332-342.

SUPRAMOLECULAR ASSEMBLY OF VIOLOGEN-RESORCIN[4]ARENE CAVITANDS AND OLEIC ACID

Kashapov R.R.¹, Razuvayeva Y.S.¹, Ziganshina A.Y.¹, Sergeeva T.Y.¹, Sapunova A.S.¹,
Ibragimova A.R.¹, Kushnazarova R.A.¹, Pavlov R.V.¹, Voloshina A.D.¹

¹*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian
Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation
420088, Russian Federation, Kazan, Arbuzov str. 8
kashapov@iopc.ru*

The nanosized particles for the delivery of therapeutic compounds to pathogenic cells and tissues become extremely popular in modern medicine due to the ability to penetrate across various biological barriers. The formation of these particles using noncovalent self-assembly is very challenging, since supramolecular assemblies provide great opportunities in the development of biomimetic systems [1]. The supramolecular amphiphiles (superamphiphiles) containing different macrocycles can be used for the design of drug delivery systems [2,3]. The synthesis of nanoparticles without covalent modification significantly reduces the time and eliminates the presence of by-products in the system. In this regard, the nanoformulations formed by non-covalent interactions between synthetic compounds and natural biomaterials are widely developed.

In the present work, the spontaneous formation of nanoparticles through supramolecular interaction between viologen–resorcin[4]arenes and oleic acid was demonstrated. A set of physicochemical methods were used to determine the ratio of components favorable for the formation of mixed aggregates, the size and the morphology of these aggregates formed in water solutions. The stability and biological properties of the resulting macrocycle–oleic acid compositions were studied. The cytotoxicity study showed their selective effect on the tumor cell line. The design pathway described here can be applied for the formation of various functional drug delivery systems with higher selectivity toward diseased cells.

REFERENCES

1. Amit M., Yuran S., Gazit E., Reches M., Ashkenasy N. *Adv. Mater.*, **2018**, *30*, 1707083.
2. Zhang X., Wang C. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 94-101.
3. Mingfang M., Pengyao X., Shangyang L., Xiaoxiao C., Bo W., Aiyu H. *Prog. Chem.*, **2014**, *26*, 1317-1328.

This work was financially supported by the Russian Science Foundation, grant number 17-73-20253.

MUCOADHESIVE PROPERTIES OF AQUEOUS SYSTEMS BASED ON CALIX[4]RESORCINOLS

Kashapova N.E.¹, Ziganshina A.Y.¹, Syakaev V.V.¹, Khutoryanskiy V.V.², Kashapov R.R.¹, Zakharova L.Y.¹

¹*Arbuzov IOPC FRC Kazan Scientific Center of RAS, Kazan, Russian Federation
420088, Russian Federation, Kazan, Arbuzov str. 8.*

²*School of Pharmacy, University of Reading, Whiteknights, Reading, United Kingdom
Whiteknights PO Box 217, Reading, Berkshire, RG6 6AH, United Kingdom.
kashapova.nadya@gmail.com*

Among the various methods of delivery and modification of dosage forms, the phenomenon of mucoadhesion, i.e. the ability of the compositions to adhere to the surface of the mucous membrane (mucose) is of particular importance for increasing the drug bioavailability [1]. In order to keep the encapsulated drug in the tissues of the body for a long period of time, the drug nanocontainer must have the mucoadhesive properties. The functions of mucosa are provided by specific glycoproteins mucins, which are in direct contact with epithelial cells. Taking into account that these cells are still retained by calcium ions [2], the creation of drug nanocontainers capable of interacting with mucin and calcium ions is an urgent task.

In the pharmaceutical field, the calixarenes may play an important role due to wide possibility of their modification by various chemical groups responsible for drug binding. Herein, we investigated the series of calix[4]resorcinols bearing sulfonate, acetate and viologen groups of different ionic nature for their ability to bind caffeine, a water-soluble model drug. The assessment of antimicrobial and hemolytic activities revealed that these macrocycles are non-toxic at low concentration in aqueous media. Using a complex of physicochemical methods (UV, NMR spectroscopy, DLS) it was shown that calix[4]resorcinols are able to form complexes with the drug molecules. The stoichiometry of the complexes between the macrocycles and caffeine was determined by an ¹H NMR titration experiment. According to Job plots, the investigated calix[4]resorcinols form equimolar complexes with caffeine in aqueous solution. Further study of ternary systems of macrocycles with caffeine and an excess of calcium chloride showed that, among the compounds investigated, the acetate derivative of calix[4]resorcinol in the ternary system formed a strong complex with CaCl₂, which precipitated almost immediately. Mucoadhesive interactions of macrocycles and macrocycle– caffeine binary systems with the aqueous dispersion of porcine gastric mucin were assessed using turbidimetric titration. The viologen macrocycles and their binary systems with caffeine showed good binding ability to mucin through the electrostatic mechanism. This is the first research attempt to elucidate the mucoadhesive properties of calixarene derivatives, and it shows that for successful mucoadhesiveness, the chemical structure of calixarenes presumably should be zwitterionic, since the cationic moiety is responsible for the interaction with mucin, and the anionic groups are responsible for the extraction of calcium ions, which will facilitate the passage of the drug through the cornea epithelium.

REFERENCES

1. Khutoryanskiy V.V. *Macromol. Biosci.* **2011**, *11*, 748-764.
2. Morrison P.W.J., Porfiryeva N.N., Chahal S. et al. *Mol. Pharm.* **2017**, *14*, 3528-3538.

This research was funded by Russian Science Foundation, grant number 19-73-30012.

EFFECT OF pH ON THE MODIFICATION OF MAGNETITE NANOPARTICLES BY CATIONIC AND ANIONIC POLYELECTROLYTES

Kazimirova K.O., Ashirova V.I., Shtykov S.N.

Saratov State University

The ease of obtaining and the low cost of magnetic nanoparticles (MNPs) of magnetite has led to their widespread use in medicine, remediation of environmental objects, catalysis, and also as sorbents in the sorption and concentration of metals, organic compounds and dyes. To impart stability to colloidal solutions of magnetic nanoparticles and the required functional properties of the surface of nanoparticles, they are most often modified with high-molecular-weight organic compounds of the polyelectrolyte (PE) type. A feature of the magnetite surface is that it can be modified by both cationic and anionic PEs, which have coordinating groups in the molecule. This makes it possible, depending on pH, to realize the supramolecular interaction of the polymer modifier with both the MNP surface and the sorbate due to electrostatic forces, hydrogen or coordination bonds. We chose chitosan (CTS) and polyacrylic acid (PAA) as modifiers, the state of which in solution (molecule-cation and molecule-anion) is a function of pH. In accordance with this, the degree of extraction of food dyes of anionic or cationic nature that we concentrate should also depend on the pH of the medium.

Magnetite was obtained according to the method described in [1], and the surface was modified according to the methods [2, 3]. Functionalized Fe₃O₄@CTZ and Fe₃O₄@PAA MNPs were characterized by X-ray diffraction (XRD) and transmission electron microscopy (TEM). The XRD spectrum of the sample contained typical intense diffraction characteristic peaks of Fe₃O₄, characteristic of the cubic structure of the reverse spinel. After functionalization of chitosan and PAA, the core of Fe₃O₄ did not change the crystal structure. The intensity of the Fe₃O₄ peaks covered with CTS and PAA decreased in comparison with the peaks of pure Fe₃O₄ due to the coating of MNPs with a polymer shell. The size of Fe₃O₄@CTS, according to TEM, was 15 ± 3 nm, and the size of Fe₃O₄@PAA was 10 ± 2 nm. IR spectra were obtained, confirming the presence of the modifier on the surface of MNPs, and curves of the dependence of the zeta - potential of nanoparticles in the range of pH 3 - 11 in acetate-ammonia buffer solutions. It was shown that functionalization of MNPs with chitosan (pK = 6.2) shifts the isoelectric point of magnetite from pH 6.2 to 6.9, after which the Fe₃O₄@CTS particle loses its positive potential. A significant increase in the negative zeta potential of Fe₃O₄@PAA particles occurs after pH 4, since the pK_a of PAA is 4.75. It was also found that the value of the zeta-potential is determined by the concentration of PE added during modification. The obtained two types of MNP were used to assess the degree of extraction of anionic and cationic forms of food dyes from water solutions.

REFERENCES

1. Kazimirova K.O., Khabibullin V.R., Reshetnikova I.S., Egunova O.R., Shtykov S.N. *Izv. Sarat. univ. New series. Ser. Chem. Biol. Ecol.*, **2017**, *17*, 138 - 142.
2. Kazimirova K.O. Shtykov S.N. *Izv. Saratov. univ. New series. Ser. Chem. Biol. Ecol.* **2018**, *18*, 126 - 133.
3. Kuznetsova O., Reshetnikova I., Shtykov S.N., Karandashev V.K., Keppler B.K., Timerbaev A.R. *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 4270 - 4272.

This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No. 18-03-01029a).

MOLECULAR BEHAVIOR OF HYBRID DENDRIMERS

Sergey A. Milenin,^{1*} Georgy V. Cherkaev,¹ Nina V. Demchenko,¹ Elena S. Serkova,² Irina Yu. Krasnova,² Elizaveta V. Selezneva,¹ Mikhail I. Buzin,² Artem V. Bakirov,^{1,3} Viktor G. Vasil'ev,² Zinaida B. Shifrina,² Sergey N. Chvalun,³ Aziz M. Muzafarov¹

¹ N.S. Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials, Russian Academy of Sciences, 70 Profsovnaya St., Moscow, 117393, Russia

² A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, 28 Vavilov St., Moscow, 119991 Russia

³ National Research Center "Kurchatov Institute", Akademika Kurchatova pl., 1, 123182 Moscow, Russia

The series of hybrid dendrimers with a fixed phenylene core size and various carbosilane peripheries were synthesized to clarify the influence of a growing flexible shell on thermal and rheological dendrimer properties. Small-angle X-ray scattering (SAXS) experiments and DFT calculations revealed that the dendrimers form columnar phase with hexagonal (G1, G2) and orthorhombic (G3) type of packing.

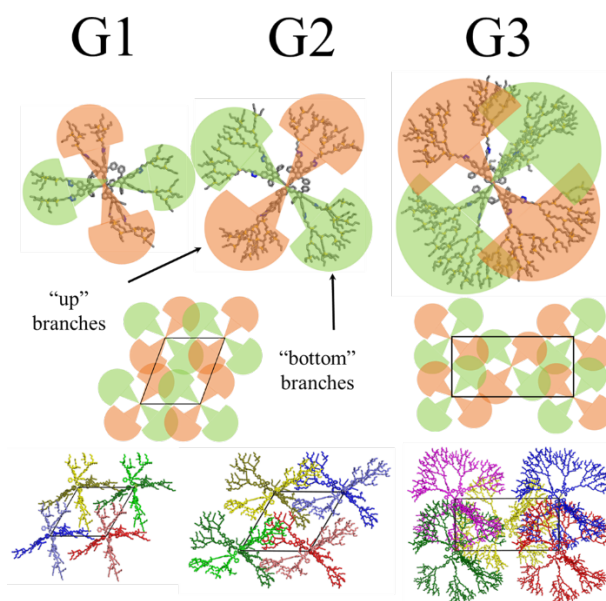


Figure 1. DFT models of G1-G3 dendrimers (hydrogen atoms removed for clarity). Proposed packing in the hexagonal lattice shown for G1 and G2 dendrimers. Branches facing upwards are colored light, while “bottom” branches are colored dark. The G3 dendrimer probably packs into the orthorhombic cell.

Carbosilane dendrimer fragments were synthesized as part of the work supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) (18-29-04037). The reported study was funded by Russian Science Foundation, according to the research project No. 20-13-00025.

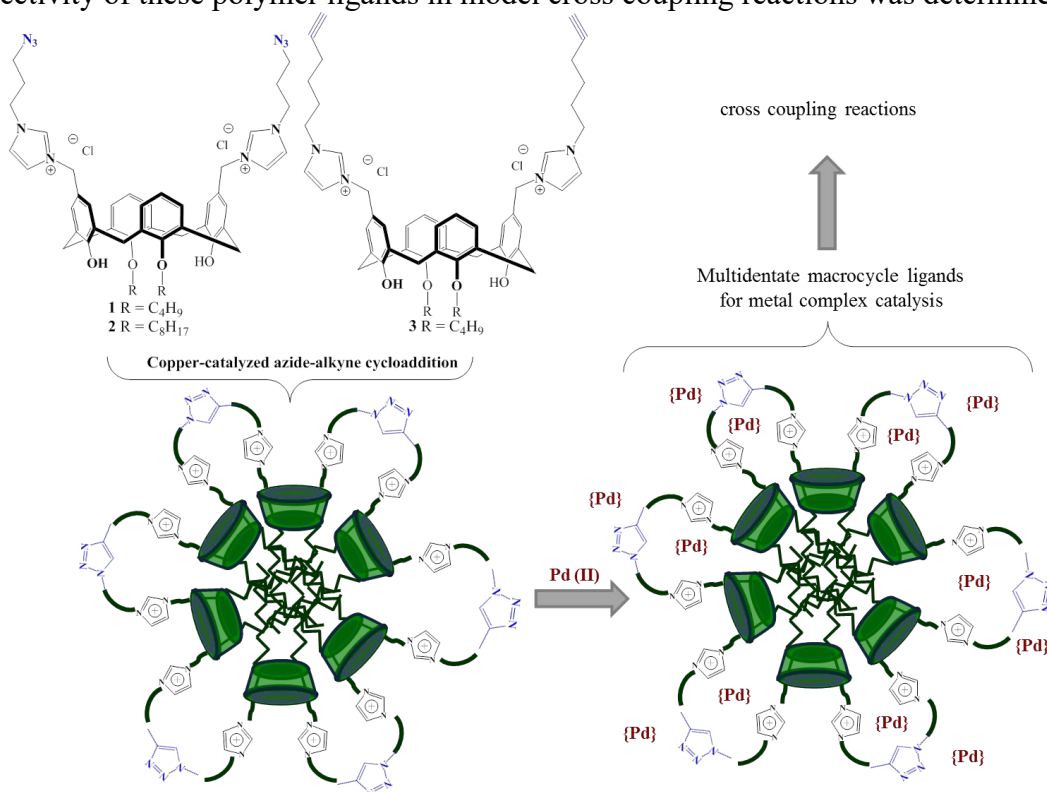
NANOPARTICLES ON POLYTRIAZOLE-IMIDAZOLE CALIXARENE SUPPORT: SYNTHESIS AND CATALYSIS IN AQUEOUS SOLUTIONS

Mironova D.A.¹, Garipova R.I.¹, Volodina A.A.¹, Sultanova E.D.¹, Burilov V.A.¹, Solovieva S.E.^{1,2}, Antipin I.S.^{1,2}

¹Kazan (Volga region) Federal University, Russia
420008, Russia, Kazan, 18 Kremlyovskaya str

²Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry,
FRC Kazan Scientific Center of RAS, Russia
420088, Russia, Kazan, 8 Arbuzov str
DAMironova@kpfu.ru

Amphiphilic derivatives of calixarenes were used as multifunctional initiators to prepare branched polymers with a calixarene core. It was carried out a comprehensive study including the synthesis, the study of the self-association processes of the synthesized macrocycles in water (critical micelle concentration, average hydrodynamic radius of particles, microscopy). The use of macrocycles with amphiphilic nature allowed to form the “core” of the particle by self-organization in aqueous solutions. The presence of azide groups in the macrocycle allowed subsequent covalent crosslinking of the “core” by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) to give mixed copolymers containing imidazolium and macrocyclic fragments. The obtained polymer particles were applied as multidentate NHC ligands for Pd (II). Catalytic activity and selectivity of these polymer ligands in model cross coupling reactions was determined.



Scheme 1.

This study was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 19-13-00095).

THERMAL PROPERTIES OF SOLID LIPID NANOPARTICLES

Mischenko E.¹, Portnaya I.², Danino D.², Koroleva M.¹

¹Mendeleev University of Chemical Technology

²Technion - Israel Institute of Technology

Solid lipid nanoparticles (SLN) are promising carriers for drug delivery. Such dispersed systems should be stable for a long time at different ambient temperatures and various application temperatures. Information about phase transitions that occur in SLN can be useful for prediction of long-time stability of such dispersed system and for effective drug encapsulation.

Investigated SLN were composed of stearic acid, Tween 60 and Span 60. Thermal properties of SLN were studied using differential scanning calorimetry (DSC). DSC experiments were performed using a VP-DSC microcalorimeter (MicroCal Inc., Northampton, MA) with tantalum alloy cells. The usual process was double heating-cooling: 5 → 60 → 5 → 60 → 5 °C.

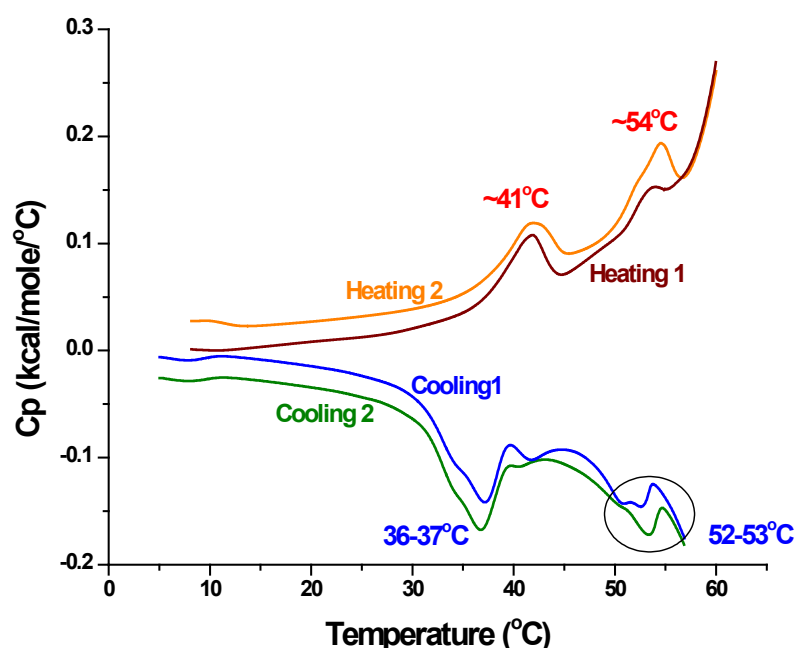


Fig. 1. SLN thermogram at two heating-cooling cycles from 5 to 60 °C. Scan rate is 60 °C/h.

Fig. 1 illustrates the thermogram for SLN. The curves have two peaks at ~41 °C and ~54 °C (heating), 36-37 °C and 52-53 °C (cooling). The first peak corresponds to the melting and solidification points of the mixed layer of surfactant molecules. The second peak on the thermogram most likely corresponds to the melting and solidification points of stearic acid. Melting point of stearic acid in the bulk state is 69.3 °C. A sharp decrease in the melting temperature of stearic acid takes place because the stearic acid is in dispersed state and forms nanoparticles of ~60 nm in diameter.

The reported study was funded by RFBR and MOST according to the research project No 19-53-06014.

SYNTHESIS AND COORDINATING PROPERTIES OF 1,3-DIKETONE DERIVATIVES BASED ON THIA- AND CALIX[4]ARENE PLATFORMS: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

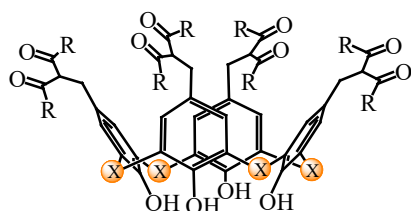
Nagimov R.N.¹, Gimazetdinova G.Sh.¹, Tatarinova A.E.¹, Sudakova S.N.², Syakaev V.V.², Podyachev S.N.²

¹Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015, Россия, г. Казань ул. К.Маркса, 68

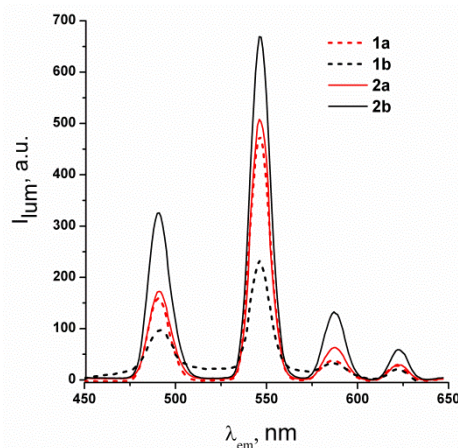
²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, КазНИЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань.ул. Арбузова, 8
rinas.nagimov@gmail.com

Complex formation of lanthanide ions with organic ligands attract a particular attention owing to their wide applicability in optoelectronics and promising properties for the biomedical diagnostics and therapy. The overall spectral pattern and wavelength of emission of these complexes are induced only by the metal ion and weakly depend on the ligand's environment. This fact makes it possible to use these compounds as luminescent markers. On the other hand, the luminescence of lanthanide ions results from f-f transitions, which leads to poor light absorption. An efficient way to overcome this problem is the coordination of the luminescent metal ion with chromophore-containing ligand. Therefore, a design of organic ligands may be of a great importance in the optimization of the photophysical properties of the lanthanide complexes.

Among numerous ligands, 1,3-diketones are one of the best compounds for design of highly-efficient luminescent lanthanide complexes because they possess unique physicochemical properties. The substituent's effect is well known tool to improve the complexing and luminescent ability of ligands. Until recently this approach was followed by the synthesis of a great number of 1,3-diketone derivatives. Calix[4]arenes are known as a convenient scaffold for incorporation of various functional groups into the molecule and can be successfully utilized for these purposes.



- 1a** R = CH₃, X=CH₂
1b R = C(CH₃)₃, X=CH₂
2a R = CH₃, X=S
2b R = C(CH₃)₃, X=S



We have synthesized and characterized of tetra-1,3-diketone derivatives of tetrithia- and calix[4]arenes substituted by acetylacetonyl or dipivaloylmethanyl moieties at the upper rim and bearing hydroxyl groups at the lower rim as ligands for Tb³⁺ complexes. The spatial structure and tautomeric properties for the synthesized ligands have been determined by means of X-Ray, IR and NMR spectroscopy. We have compared of the sensitizing effects of tetrathiacalix[4]arenes and their calix[4]arene analogues on the Tb³⁺-centered luminescence in DMF solutions.

COPPER N-HETEROCYCLIC CARBENE COMPLEXES ON 1,3-ALTERNATE THIALCALIX[4]ARENE IN CATALYSIS OF CROSS-COUPLING AND AZIDE ALKYNE CYCLOADDITION

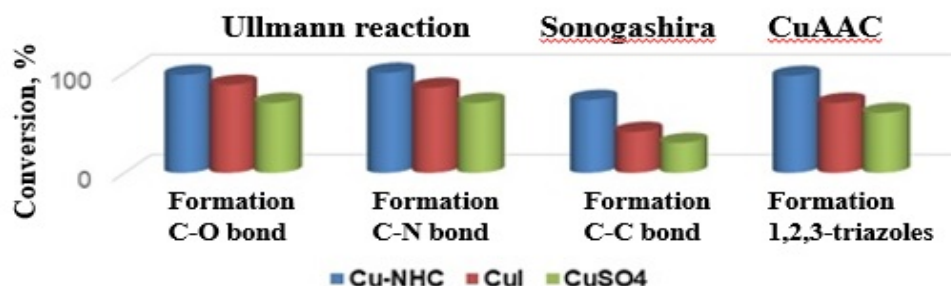
Ocherednyuk E.A.¹, Gafiatullin B.Kh.¹, Sultanova E.D.¹, Burilov V.A.¹, Antipin I.S.^{1,2}

¹Kazan (Volga region) Federal University, Russia
420008, Russia, Kazan, 18 Kremlyovskaya str

²Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry,
FRC Kazan Scientific Center of RAS, Russia
420088, Russia, Kazan, 8 Arbuzov str
EAOcherednyuk@stud.kpfu.ru

In the present time cross-coupling and azide-alkyne cycloaddition reaction are conditioned progress in organic chemistry, because received products can be using in pharmaceutical industries, medicinal chemistry and production of plant protection products and high-tech materials. Combination of NHC fragments and calix[4]arene platform has a several advantages: location the NHC fragments on the calix[4]arene platform lead to prepare stable chelating complexes; calix[4]arene platform gives possibilities for various modification of complex that change properties and activity of the final molecules [1].

The first example of Cu–NHC complexes on the thiacalix[4]arene backbone in 1,3-alternate configuration were synthesized and studied as catalysts in cross-coupling and azide-alkyne cycloaddition reactions. Herein we present Cu-NHC catalytic activity in Ullmann coupling (C-O and C-N arylation), Sonogashira and azide-alkyne cycloaddition. To compare catalytic properties of complex traditional catalyst as copper iodide (I) and copper sulfate (II) were also tested:



According to the data obtained, the copper NHC complex on calixarene backbone is much more efficient in these reaction, demonstrating thus advantages of macrocyclic NHC complexes in catalysis and has great background for practical use.

We thank RSF grant № 18-73-10033 for financial support.

REFERENCES

1. V. A. Burilov, B. Kh. Gafiatullin, D. A. Mironova, E. D. Sultanova et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 2020, 2180-2189.

CATIONIC GEMINIS AS MODULATING AGENTS OF LIPOSOME IN DRUG DELIVERY ACROSS BIOLOGICAL BARRIERS

Pavlov R.V., Kuznetsova D.A., Vasileva L.A., Zueva I.V., Sapunova A.S., Buzyurova D.N., Babaev V.M., Gaynanova G.A., Voloshina A.D., Petrov K.A., Zakharova L.Ya.

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS, 8 Arbuzov str., 420088 Kazan, Russian Federation
rais.pavlov@iopc.ru*

Hydroxyethyl bearing gemini surfactants, alkanediyl- α,ω -bis(N-hexadecyl-N-2-hydroxyethyl-N-methylammonium bromide), 16-s-16(OH), were used to modify phosphatidylcholine based liposomes to achieve higher stability and enhanced cellular uptake and penetration. The obtained nanocarrier has been previously studied in terms of physicochemical parameters and is now evaluated as a potential vehicle for anticancer therapy and possible brain delivery. The positive charge granted by the gemini surfactants, that are engrafted into the liposome membrane, is causing adsorption mediated endocytosis, which helps the particles penetrate into the brain tissue [1]. The brain delivery of oxime reactivator 2-PAM of acetylcholinesterase poisoned by organophosphorus toxin is confirmed by pharmacokinetic studies done with HPLC-MS detection method. *In vivo*, liposomal 2-PAM was found to reactivate 27% of brain acetylcholinesterase.

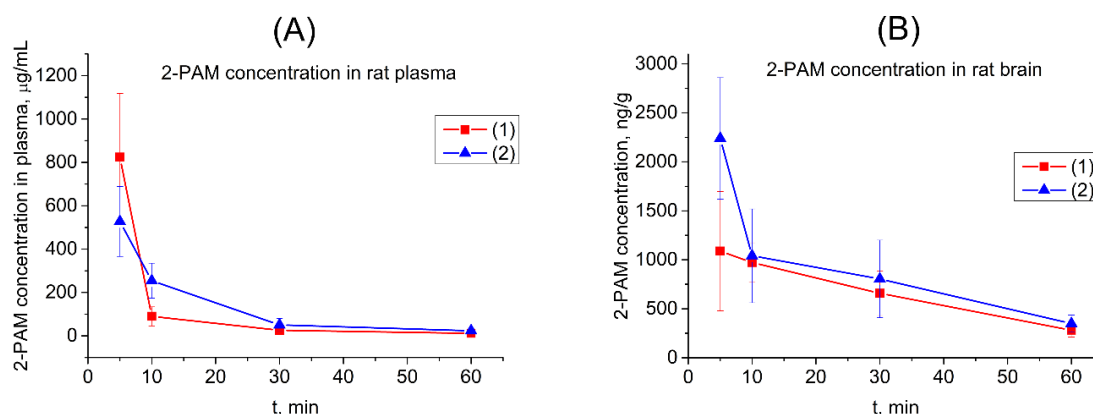


Figure 1. Pharmacokinetics data for 2-PAM in plasma (A) and in brain tissue (B) after intravenous injection of free and liposomal 2-PAM: (1) free 2-PAM administration; (2) administration of 2-PAM encapsulated into liposomes.

This work was supported by the Russian Science Foundation, the project 19-73-30012.

REFERENCES

1. Ghosh, S.; Lalani, R.; Patel, V.; Bhowmick, S.; Misra, A. Surface engineered liposomal delivery of therapeutics across the blood brain barrier: recent advances, challenges and opportunities. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2019**, *16*, 1287–1311.

LIQUID CRYSTAL STRUCTURES BASED ON AOT FOR DELIVERY OF AMINO ACIDS

Rybakova A.I., Sautina N.V., Galyametdinov Yu.G.

*Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia
420015, Russia, Kazan, st. Karl Marks, 68
alenarybakova1994@mail.ru*

Liquid crystals (LC) are promising carriers of medicinal and biologically active substances in medicine and pharmaceuticals. The main properties of the using AOT as a stabilizer of structures is biodegradability, biocompatibility and the ability to accelerate the transport of active substances through biological barriers. Amino acids, the properties of which depend on the functional groups of the molecules, can be used as a model of a guest molecule of a protein nature.

The aim of this work was to study the kinetics of mass transfer of amino acids from the water / AOT / isopropyl myristate liquid crystal system through a semipermeable membrane imitating skin.

The water / AOT / isopropyl myristate LC systems were obtained. The method of polarization-optical microscopy is defined hexagonal type of mesophase. The region of finding liquid crystal structures on the phase diagram was found. By the method of polarization-optical microscopy and differential scanning calorimetry, the temperature of the phase transition was established at 45-55⁰C [1]. The mass transfer of amino acids with different terminal functional groups (lysine, serine, glycine) from ME to physiological solution (Ringer's solution) was studied by the method of equilibrium dialysis through a semipermeable model membrane using a Franz cell. The concentration of the target component and its amount released from the tested liquid crystal system and passed through the unit of membrane surface area in time τ were calculated. The dependence of the size and functional groups of amino acids on the release rate. With an increase in the volume of the molecule, the release rate slows down. It revealed that complete release is, glycine is carried out for 33 minutes, with Erin is released at a sustained rate for 8 hours, while larger molecules of lysine fully pass through the membrane for 23 hours. The data on the release of amino acids from FA was evaluated by the method of mathematical analysis of diffusion using various models. According to the results of calculations, it was determined that for all amino acids the best linearization of the experimental data of release was noted for the Higuchi model. Higuchi's mathematical model assumes diffusion-controlled release of active components from carriers, which in the case of LC indicates a prolonged delivery pattern.

The results obtained make it possible to predict and control the release of more complex molecules of peptide drugs from transport systems with a liquid crystal structure.

REFERENCES

1. Sautina N.V., Galyametdinov Y.G. Russian Journal of Physical Chemistry A, **2019**, 93, 860-864.

The reported study was funded by RFBR, project No. 19-03-00187 A.

AMPHIPHILIC OLIGO(ETHYLENE GLYCOL)THICALIXARENES AS SUPRAMOLECULAR SYSTEMS&SUPPORT FOR METALS

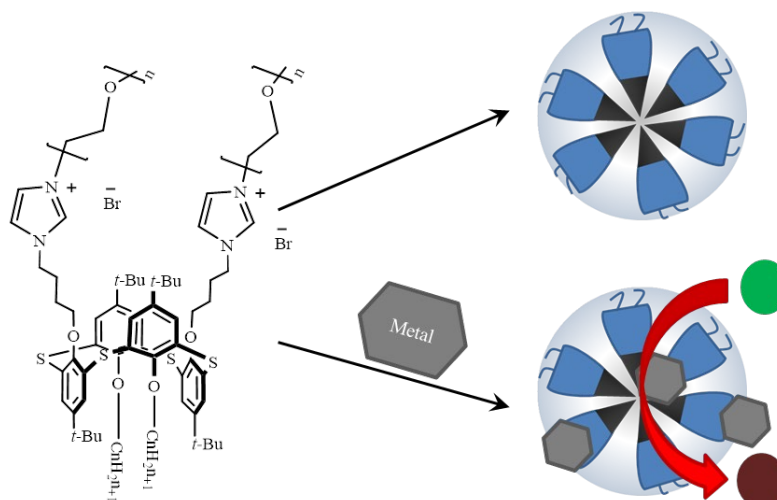
Sultanova E.D.¹, Ocherednuk E.A.¹, Garipova R.I.¹, Gafiatullin B.Kh.¹, Mironova D.A.¹, Burilov V.A.¹, Solovieva S.E.^{1,2}, Antipin I.S.^{1,2}

¹Kazan (Volga region) Federal University, Russia
420008, Russia, Kazan, 18 Kremlyovskaya str

² Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry,
FRC Kazan Scientific Center of RAS, Russia
420088, Russia, Kazan, 8 Arbuzov str
elsultanova123@gmail.com

For many years the chemistry of nanomaterials maintained rapid progress, which resulted in the creation of a large number of structures with interesting properties and functions. In the present time a creation of materials with different properties is popular theme. It has long been known that the modification of the upper and lower rims of calixarene- and thiacalixarene macrocyclic platform as well as diversity of stereoisomeric forms gives additional possibilities to design unique molecules. The application of amphiphilic derivatives of calixarenes are endless in medicine, biology, as sensors on different substrates, in catalysis and etc.

Herein, we report the amphiphilic properties of oligo(ethyleneclycol)thicalixarene as container in binding different substrates also as supports for metals and using in catalysis cross-coupling and reduction reaction.



Scheme 1.

We thank RSF grant № 18-73-10033 for financial support

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПИРИМИДИНОВ

Агарков А.С.^{1,2}, Коноров Г.В.², Сапунова А.С.¹, Волошина А.Д.¹, Ширяев А.К.³, Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

² Казанский федеральный университет, Казань, Россия

420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

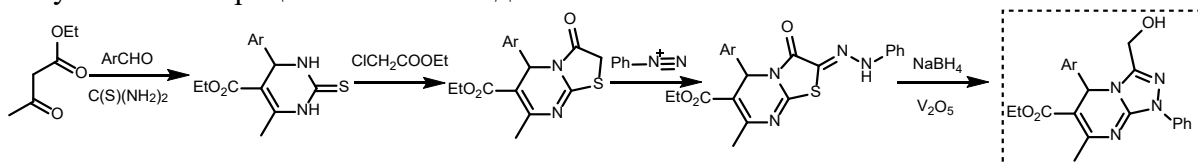
³ Самарский государственный технический университет, Самара, Россия

443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д.244

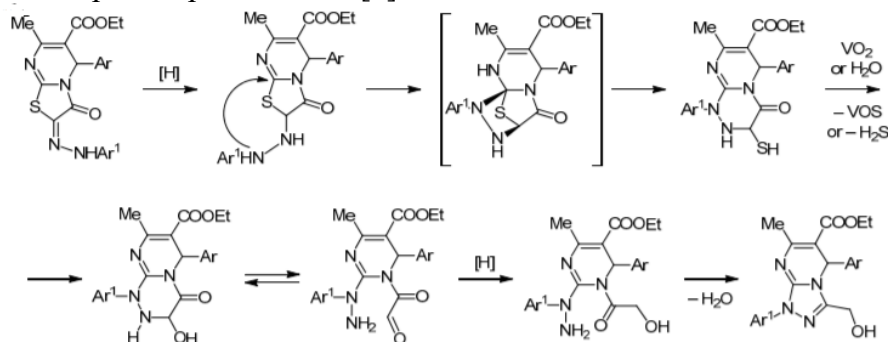
artem.agarkov.95.chem@mail.ru

Онкологические заболевания являются одними из самых сложных в тераностике в связи с разнообразными причинами их возникновения и развития. Поэтому разработка новых противоопухолевых препаратов имеет не только прикладное значение, но позволяет лучше изучить процессы на клеточном уровне. Поскольку кольцевая система триазолопиримидинов изоэлектронна с пурином, данный гетероцикл был предложен в качестве аналога пуринов, проявляющих противоопухолевую активность.

Настоящая работа посвящена синтезу производных триазоло[4,3-а]пиримидинов, а также оценке цитотоксичности и выявлению зависимости цитотоксичность-структура полученных гетероциклических соединений.



Четвертая стадия заключается в реакции восстановления с последующей перегруппировкой гетероциклической структуры, что является удобным способом получения моногидроксипроизводных [1].



Строение полученных соединений подтверждено комплексом физико-химических методов (ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопия) анализа. Изучена цитотоксическая активность синтезированных соединений/

ЛИТЕРАТУРА

1. Lashmanova E.A., Agarkov A.S. Chem. Heterocycl. Comp., **2019**, 55, 1217-1221

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90124

ВЛИЯНИЕ АМФИФИЛЬНЫХ СОЛЕЙ ФОСФОНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТРАНСФОРМАЦИЮ НАНОЧАСТИЦ ПАЛЛАДИЯ В РАСТВОРЕ И В ПРОЦЕССЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

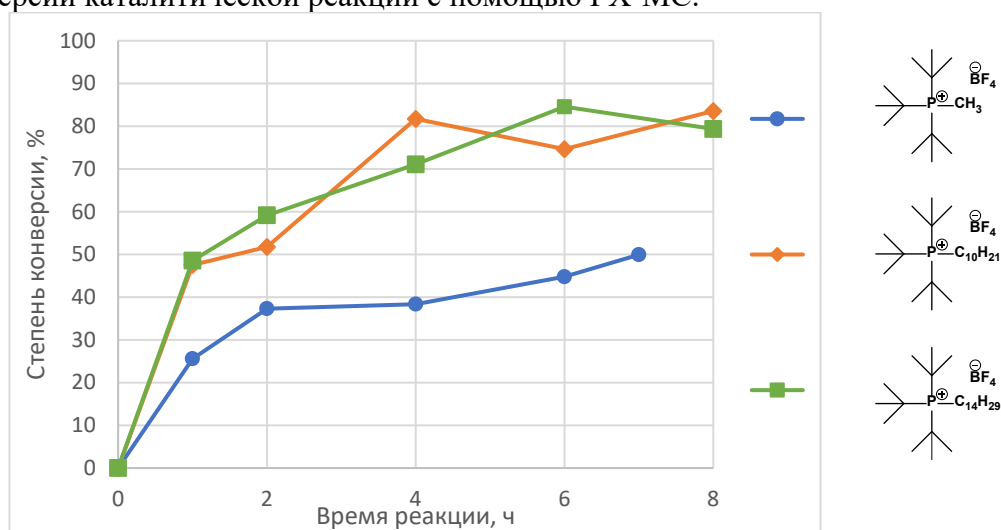
Архипова Д.М., Ермолаев В.В., Гайнанова Г.А., Захарова Л.Я., Миллюков В.А.

ИОФХ им. А.Е. Арбузова, 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8
arkhipova-daria@mail.ru

На протяжении последних лет соли фосфония остаются привлекательным объектом исследования, многие современные работы посвящены синтезу и изучению солей фосфония наряду с поиском областей их применения [1].

Ранее нами было показано, что пространственно затрудненные соли фосфония эффективно стабилизируют наночастицы палладия, которые нашли дальнейшее применение в качестве катализатора в реакции кросс-сочетания. При этом каталитическая композиция существует в растворе в виде довольно крупных супрамолекулярных агрегатов, состоящих из множества наночастиц палладия и молекул соли фосфония [2].

Известно, что соли фосфония благодаря наличию водородных связей обладают микрогетерогенностью в расплаве на супрамолекулярном уровне [3]. С целью выявления возможности существования таких надмолекулярных агломератов в растворе, нами была изучена кинетика образования наночастиц палладия с использованием ряда солей фосфония разного строения. Также было произведено исследование динамики размеров наночастиц в процессе реакции Сузуки. Параллельно осуществлялся мониторинг степени конверсии каталитической реакции с помощью ГХ-МС.



Установлено, что структура соли фосфония влияет на время активной жизни катализатора и, в связи с этим, определяет каталитическую активность наночастиц палладия.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-60074.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Khazalpour et al., *J. Iran. Chem. Soc.*, **2020**, 17, 1775.
2. Arkhipova D. et al., *J. Organomet. Chem.*, **2020**, 923, 121454.
3. V. Ananikov, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 4, 1250-1284.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАЦЕТИЛЕН-ПРОИЗВОДНЫХ КАЛИКС[4]АРЕНОВ ДЛЯ СИНТЕЗА ПОЛИДИАЦЕТИЛЕНОВ И АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Белов Р.Н.¹, Бурилов В.А.¹, Соловьева С.Е.², Антипин И.С.^{1,2}.

¹ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия 420008, Россия, г. Казань ул. Кремлевская, 18

²ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань, Россия 420029, Россия, г. Казань, ул. Ак. Арбузова, 8
belov.rom-77@yandex.ru

Каликс[4]арены представляют собой класс макроциклов, которым уделяется особое внимание благодаря возможности функционализации как верхнего, так и нижнего обода и получению различных производных [1].

Как известно, 1,3-диины применяются для синтеза π -сопряженных ацетиленовых полимеров. За счет образования сопряженной цепи и возможности изменять боковые заместители полидиацетиленовые полимеры обладают различными хроматическими свойствами [2]. А возможность конъюгации диацетиленов с каликс[4]ареновыми макроциклами по нижнему ободу позволяет синтезировать прекурсоры для различных соединений.

Гетероциклы играют большую роль в медицинской химии, поскольку их фрагменты встречаются во многих биомолекулах. В результате взаимодействия нуклеофилов с диацетиленовыми производными образуются различные гетероциклические соединения. Последующая модификация каликс[4]аренов азотсодержащими гетероциклическими группами позволяет получать макроциклические кластеры известных терапевтических препаратов, а также перспективные лиганды для металлокомплексного катализа [3].

В ходе работе были оптимизированы литературные методики синтеза новых производных каликс[4]арена с азидными группами на верхнем ободу и сложноэфирными группами на нижнем, а также получен дизамещенный по нижнему ободу каликс[4]арен с диинными группами. Синтезированные соединения используются для последующего синтеза полидиацетиленовых и гетероциклических соединений на макроциклической платформе.

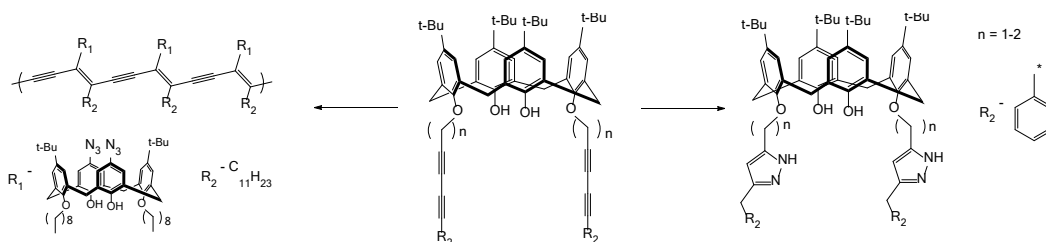


Рисунок 1. Схема синтеза полидиацетиленовых и гетероциклических соединений на макроциклической платформе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agrawal Y.K., Pancholi J.P., Vyas J.M. *J. Sci. Ind. Res.*, **2009**, 68, 745-768.
2. Qian X., Stadler B. *Chem. Mater.*, **2019**, 31, 1196-1222.
3. Danac R., Rusu R., Rotaru A., Pui A., Shova S. *Supramol. Chem.*, **2012**, 1, 1-13.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ПЕКТИНА С ДИКЛОФЕНАКОМ

Беляев Г.П.¹, Чекунков Е.В.¹, Выштакалюк А.Б.^{1,2}, Минзанова С.Т.¹,
Ленина О.А.¹, Гумарова Л.Ф.¹, Абрамова Д.Ф.¹, Парфенов А.А.¹,
Хасаншина Л.Р.¹, Бушмелева К.Н.¹, Миронова Л.Г.¹, Зобов В.В.^{1,2}

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

420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

²Казанский (Приволжский) Федеральный университет

420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

gregoir4@gmail.com

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются широко используемыми лекарственными препаратами на рынке лекарств. Однако, применение НПВС часто сопровождается проявлением побочных эффектов, среди которых наиболее распространенным является негативное воздействие на слизистую желудочно-кишечного тракта. В связи с этим, одним из важнейших аспектов разработки лекарственных форм НПВС является снижение их токсичности и побочных эффектов. В работах [1, 2] было показано снижение токсичности янтарной, фумаровой и ацетилсалициловой кислот в составе молекулярных комплексов с пектином. Целью настоящей работы было изучить противовоспалительные свойства комплекса пектина с Диклофенаком (рис. 1) и сравнить его эффективность с исходным препаратом.

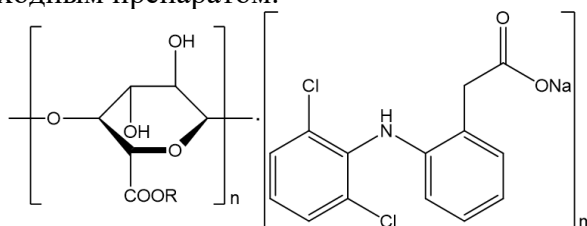


Рисунок 1 – Структурная формула молекулярного комплекса пектина с Диклофенаком

Исследование было выполнено на крысах Wistar. Для изучения противовоспалительного действия вещества у животных вызывали каррагинановый отек по стандартной методике путем введения 1%-го водного раствора каррагинана под плантарный апоневроз правой задней лапы. Воспалительную реакцию оценивали по изменению объема правой задней лапы с помощью плетизмометра Ugo Basile и уровню болевой чувствительности в тесте «горячая пластина» на приборе Hotplate 602000 (TSE-Systems) при температуре пластины 55 °С.

Было показано, что противоотечный эффект комплекса на ранних сроках (через 2 часа после введения препарата) был сопоставим с эффектом препарата Диклофенак, а через 5 ч значительно снижался. Обезболивающий эффект комплекс проявлял лишь в дозе 61.5 мг/кг, а Диклофенак – в обеих исследованных дозах 5 и 10 мг/кг. Применение комплекса способствовало нормализации показателей крови на фоне каррагинан-индуцированного отека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Minzanova S.T., Mironov V.F., et al. Dokl. Chem., **2010**, 434(1), 249-252.
2. Vyshtakaliuk A.B., Bushmeleva K.N., et. al. Intern. J. Pharmaceut. Sci. Res., 2020, 11(4), 1000-1011.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-013-01177

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАНОРАЗМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНЫ

Блинов А.В., Гвозденко А.А., Ясная М.А., Маглакелидзе Д.Г., Крамаренко В.Н.

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»,
355017, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1
blinov.a@mail.ru

Разработка, синтез и исследование наноразмерных поликомпонентных систем представляет значительный фундаментальный и прикладной интерес. В связи с уникальными физико-химическими, магнитными и оптическими свойствами данные системы нашли широкое применение в качестве катализаторов, оптических и магнитных материалов и многое другое. В биомедицине наноразмерные поликомпонентные системы могут использоваться для магнитно-резонансной и компьютерной томографии, гипертермической терапии, адресной доставки лекарств и т.д [1,2]. На основании всего вышесказанного разработка технологии химического синтеза наноразмерных поликомпонентных систем, обладающих высокой стабильностью, является актуальной задачей современного материаловедения.

Предложен следующий состав наноразмерной поликомпонентной системы:

1. Ядро системы, состоящее из диоксида кремния, диоксида титана, диоксида циркония и/или композитов на их основе;

2. Внутренний слой – состоящий из оксида цинка, оксида меди, двойного оксида железа, диоксида марганца и/или композитов на их основе – данный слой, обладающий рентгено- и магнитоконтрастными свойствами, также необходимый для создания определенных адсорбционных центров для нанесения следующего слоя поликомпонентной системы;

3. Внешний слой, содержащий металлические наночастицы золота, серебра и/или биметаллические частицы на их основе, неметаллические частицы селена и слой, полимеров и биологически-активных соединений (биомаркеры и прочее). Наночастицы, присутствующие в этом слое повышают рентгеноконтрастные свойства, полимеры обеспечивают стабильность системы, а биологически-активные соединения, в частности биомаркеры выполняют функциональные свойства.

В рамках данного исследования разработаны и оптимизированы методики синтеза всех компонентов наноразмерной поликомпонентной системы: оксидов (ZnO, CuO, TiO₂, SiO₂, ZrO₂, Fe₃O₄, MnO₂ и их композитов), неметаллических (Se) и металлических (Ag, Au) материалов. Получены сведения о фазовом составе, структуре, стабильности образцов наноразмерной поликомпонентной системы, исследовано влияние параметров синтеза на её строение. Планируется исследование рентгеноконтрастных, магнитных, физико-химических и оптических свойств представленной наноразмерной поликомпонентной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Y. Kobayashi, R. Nagasu, T. Nakagawa, Y. Kubota, K. Gonda and N. Ohuchi. *Nanocomposites*, **2015**, 1(2), 83–88.
2. P. Botella, Í. Ortega, M. Quesada, R. F. Madrigal, C. Muniesa, A. Fimia, E. Fernández and A. Corma. *Dalton Trans*, **2012**, 41, 9286–9296.

Работа выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (проект СП-1191.2019.4).

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕАКТИВАТОРА ПРАЛИДОКСИМ ХЛОРИДА В БИОПРОБАХ КРЫС МЕТОДОМ ВЭЖХ-ХИАД-МС И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Бузюрова Д.Н.¹, Паширова Т.Н.¹, Зуева И.В.¹, Бурилова Е.А.¹, Шайхутдинова З.М.¹, Ризванов И.Х.¹, Бабаев В.М.¹, Петров К.А.¹, Souto E.V.^{2,3}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 420088 Казань, Россия

²CEB - Centre of Biological Engineering, University of Minho, Braga, Portugal

³Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal
daina.buziurova@iopc.ru

Нанотехнологический подход представляет собой одну из инновационных стратегий для антидотной терапии отравлений ацетилхолинэстеразными веществами и реактивации ацетилхолинэстеразы (AChE) в центральной нервной системе. Пралидоксим хлорид (2-РАМ) является коммерчески доступным, хорошо зарекомендовавшим в клинической практике, реактиватором AChE. Известно, что 2-РАМ не проникает через гематоэнцефалический барьер. Недавно установлено, что создание наноконтейнеров - твердых липидных наночастиц (SLN), загруженных 2-РАМ [1] и комбинацией двух оксимонов [2], реализует возможность реактивировать AChE мозга и защищать от центральной токсичности параоксона при внутривенном и интраназальном введении [3]. В настоящей работе эффективность реактивации, ингибированной параоксоном AChE головного мозга увеличена до $36.08 \pm 4.3\%$ путем модификации 2-РАМ-SLN PEG-агентом N-(карбонил-метоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин, натриевая соль) (DSPE-PEG₂₀₀₀). Для проведения фармакокинетических исследований была разработана и валидирована новая чувствительная методика количественного определения 2-РАМ-DSPE-PEG₂₀₀₀-SLN, в биопробах крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием с химической ионизацией при атмосферном давлении (ВЭЖХ-ХИАД-МС) в соответствии с руководством FDA (Food and Drug Administration).

Методика была валидирована по таким валидационным параметрам, как селективность, матричный эффект, степень извлечения, правильность и прецизионность. Подтверждена стабильность приготовленных проб аналита, краткосрочная и долгосрочная стабильность. Линейность наблюдалась в диапазоне концентраций 1.00-700.00 нг/мл ($R^2 \geq 0.99$). Нижний предел количественного обнаружения составил 1 нг/мл, что ниже, чем в аналогичных работах.

Данная методика была применена для фармакокинетических испытаний 2-РАМ-DSPE-PEG₂₀₀₀-SLN в плазме крови и гомогенате мозга крыс для установления фармакокинетического профиля и фармакокинетических параметров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pashirova T. et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, 9, 16922-16932.
2. Pashirova T. et al. *J. Controlled Release*, **2018**, 290, 102-111.
3. Pashirova T. et al. *Colloid Surf. B: Biointerfaces*, **2018**, 171, 358-367.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-73-30012.

КОНКУРЕНТНОЕ СВЯЗЫВАНИЕ АНТИБИОТИКА НОРФЛОКСАЦИНА С ДНК В ПРИСУТСТВИИ АРОМАТИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Бучельников А.С., Сало В.А., Шупова Е.В.

Севастопольский государственный университет, Севастополь, Россия
299053, Россия, г. Севастополь, ул. Университетская, д. 33
tolybas@rambler.ru

Норфлоксацин относится к классу фторхинолоновых антибиотиков и является широко применяемым в клинической практике антибактериальным средством. Считается, что свое медико-биологическое действие антибиотик оказывает через ингибирование ДНК-гиразы, приводящее к дестабилизации цепочки ДНК и, как следствие, гибели бактерий [1]. Однако существуют основания полагать, что норфлоксацин может быть также использован и как противоопухолевый препарат, реализующий свою функцию путем связывания с ДНК непосредственно перед репликацией. Косвенным подтверждением этого является экспериментальное обнаружение эффекта связывания в спектрофотометрическом эксперименте титрованием [2].

Целью нашего исследования являлось изучение того, как может изменяться ДНК-тропное действие норфлоксацина в режиме комбинированной лекарственной терапии опухолевых заболеваний. Объектом исследования были водные растворы норфлоксацина, коммерчески доступной ДНК молока лосося и так называемых молекул-интерцепторов, в качестве которых выступали метиленовый голубой, профлавин и бромистый этидий. Основным инструментом анализа являлась теория интерцепторно-протекторного действия (ИПД) [3], устанавливающая связь между физико-химическими параметрами взаимодействия антибиотика и молекулы-интерцептора (в первую очередь, равновесной константой комплексообразования) и откликом биологической системы на введение этой смеси. С помощью теории ИПД можно также предсказать с некоторой долей вероятности возможный ответ клеточной системы.

Результатом проведенных спектрофотометрических экспериментов титрованием явился набор спектров поглощения и соответствующих им концентрационных зависимостей оптической плотности растворов, которые далее были подвергнуты аппроксимации с помощью математической модели комплексообразования, составляющей основу теории ИПД. Наибольшее сродство к норфлоксацину, судя по величине константы ассоциации, проявил краситель метиленовый голубой. Следовательно, можно предположить, что он является эффективной молекулой-интерцептором в режиме комбинированной норфлоксацин-содержащей химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shen L.L., Kohlbrenner W.E., Weigl D., Baranowski J. *J. Biol. Chem.*, **1989**, 264, 2973-2978.
2. Son G.-S., Yeo J.-A., Kim J.-M., Kim S.K., Moon H.R., Nam W. *Biophys. Chem.*, **1998**, 74, 225-236.
3. Evstigneev M.P., Buchelnikov A.S., Evstigneev V.P. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **2019**, 149, 131-146.

Работа выполнена при финансовой поддержке Севастопольского государственного университета (грант № 44/06-31).

ТРАНСФЕРСОМЫ ДЛЯ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ФУНГИЦИДА КАРБОКСИН

Васильева Л.А., Гайнанова Г.А., Васильева Э.А., Валеева Ф.Г., Захарова Л.Я.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, Казань, ул. Академика Арбузова, 8
lkelv@bk.ru

Трансферсомы - ультрадеформируемые везикулы, в липидный бислой которых включены неионные ПАВ. Трансферсомы характеризуются высокими эластическими свойствами и низкой токсичностью, что способствует их успешным испытаниям для трансдермальной доставки лекарственных средств. Эластичность трансферсом, позволяющая проходить через межклеточные поры меньшего размера без разрушения композиции и потери капсулируемого вещества, регулируется путем подбора оптимального соотношения липида и ПАВ.

Известно, что ПАВ находят широкое применение в сельском хозяйстве для повышения эффективности гербицидов, фунгицидов и инсектицидов. Однако примеры применения в качестве адъювантов смешанных композиций на основе липидов и ПАВ, а именно трансферсом, не встречаются. Поэтому целью данной работы является получение везикул на основе фосфатидилхолина и неионного ПАВ Твин-20, а также загрузка в трансферсомы фунгицида карбоксин.

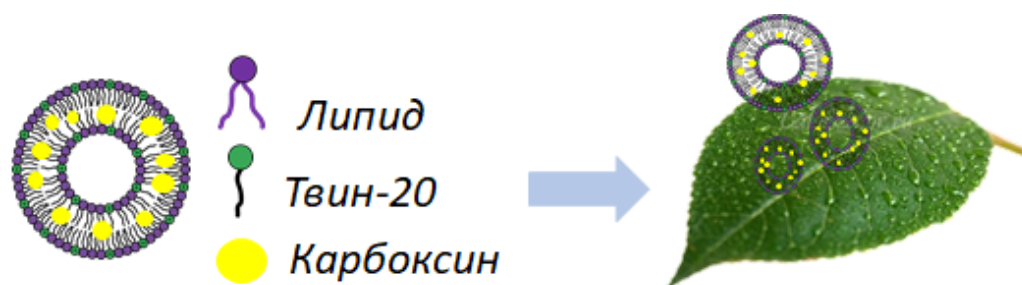


Рис. 1 – Схематическое изображение трансферсом, нагруженных карбоксином

В работе испытаны два типа фосфатидилхолина с разной степенью чистоты (Lipoid E PC S (95%, яичный) и Lipoid S (75%, соевый)), которые придают поверхности везикулы различный заряд. Получены основные характеристики (размер, электрокинетический потенциал, стабильность при длительном хранении) трансферсом. Для липосом, нагруженных карбоксином, кроме основных характеристик, получены значения эффективности инкапсулирования и загрузки фунгицида, а также скорость его высвобождения в условиях *in vitro*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан в рамках научного проекта № 18-43-160015.

НОВЫЙ ДИКАТИОННЫЙ ПИРИМИДИНСОДЕРЖАЩИЙ НУКЛЕОЛИПИД, СОДЕРЖАЩИЙ ПИПЕРИДИНОВЫЕ ГОЛОВНЫЕ ГРУППЫ: АГРЕГАЦИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ, СОЛЮБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДЕКАМЕРОМ ДНК

Габдрахманов Д.Р., Кузнецова Д.А., Сайфина Л.Ф., Шулаева М.М.,
Семенов В.Э., Захарова Л.Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный
центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8
Nemez1988@yandex.ru*

В рамках данной работы синтезирован новый дикатионный пиримидинсодержащий нуклеолипид с пиперидиновыми головными группами (рис. 1, **ПА**). С использованием различных физико-химических методов исследования (тензиометрия, кондуктометрия, флуоресцентная спектроскопия и спектрофотометрия) оценено его агрегационное поведение в водных растворах. Установлено, что замена аммониевых головных групп нуклеолипида на пиперидиновые приводит к снижению порогов агрегации (критическая концентрация мицеллообразования составила 1.1 мМ), а также оказывает существенное влияние на морфологическое поведение агрегатов **ПА**.

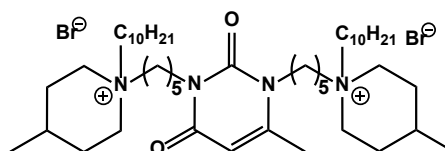


Рисунок 1. Структура **ПА**.

В частности, продемонстрировано, что в зависимости от концентрации нуклеолипида может быть реализовано формирование двух типов агрегатов с величинами гидродинамических диаметров D_H около 2 нм и 100 нм. Спектрофотометрический анализ показал, что сформированные агрегаты **ПА** проявляют высокую сольбилизирующую способность по отношению к гидрофобному азокрасителю Оранжевый OT (вычисленное значение сольбилизационной емкости равно 0.021 моль_{Оранжевый OT}/моль_{ПА}). Методами динамического и электрофоретического рассеяния света выявлено, что **ПА** способен к взаимодействию с декамером ДНК с формированием липоплексов с D_H в диапазоне 300-400 нм, а основным механизмом взаимодействия компонентов системы является электростатический (изоэлектрическая точка зафиксирована при $C_{ПА}/C_{декамер ДНК} \sim 0.5$).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-30012).

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЗО-МЕТАЦИКЛОФАНОВ И ИХ КОМПЛЕКСОВ С КРАСИТЕЛЯМИ

Галиева Ф.Б.¹, Ахметзянова З.В.¹, Попова Е.В.¹, Халифа М.², Миронова Д.А.², Бурилов В.А.², Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

²Казанский (Приволжский) федеральный университета, Казань, Россия

420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 29/1

galievafb@iopc.ru

В последнее время особый интерес исследователей уделяется созданию супрамолекулярных комплексов с сигнальной системой для биомедицинских приложений. Использование макроциклов метациклофановой природы (каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов, [1.1.1.1]метациклофанов) в качестве синтетической платформы представляется перспективным подходом, поскольку он имеет ряд преимуществ в сравнении с традиционными лигандами, которые связаны со способностью включать небольшие органические молекулы или часть больших биомолекул в молекулярные полости с образованием комплексов гость-хозяин; с возможностью введения нескольких рецепторных групп в одну молекулу и фиксации их определенного заданного пространственного расположения; с разнообразными возможностями в их функционализации как по верхнему, так и по нижнему ободам рецепторными группами различной природы (схема 1).

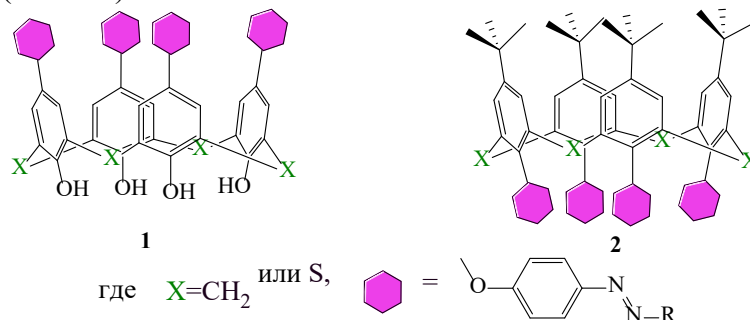


Схема 1.

В настоящей работе был осуществлен синтез политопных лигандов на основе двух макроциклических платформ: каликс[4]арена **1,2** и тиакаликс[4]арена **1,2**, функционализированных азо-фрагментами как по верхнему, так и по нижнему ободам (схема 1). Их структура была охарактеризована комплексом физико-химических методов. Методами люминесцентного и УФ-титрования показано, что полученные азо-производные образуют комплексы гость-хозяин с родамином 6G, родамином В, родамином 123, люцигенином и бромистым этидием. Также было изучено конкурентное комплексообразование синтезированных комплексов с присутствующими в биологических средах объектами: аденозин трифосфатом, аминокислотами, ионами металлов, глюкозой, мочевиной, креатинином, бычьим сывороточным альбумином.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-33-70151.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ НА ОСНОВЕ БИС-1,3-ДИКЕТОНОВ КАЛИКС[4]АРЕНА

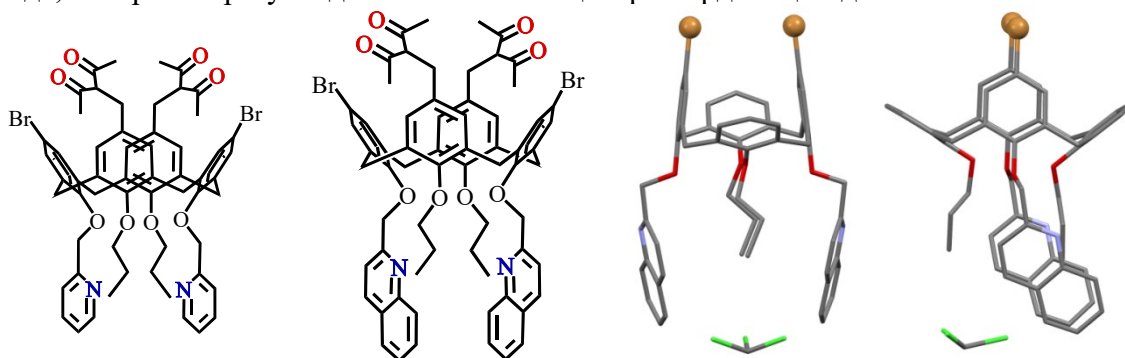
Гимазетдинова Г.Ш.¹, Нагимов Р.Н.¹, Хисматуллин В.А.¹, Судакова С.Н.², Сякаев В.В.², Подъячев С.Н.²

¹Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015, Россия, г. Казань ул. К.Маркса, 68

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань.ул. Арбузова, 8
goolnaz31@mail.ru

Дизайн бифункциональных лигандов, образующих устойчивые комплексы с ионами лантанидов, является актуальной задачей современной химии координационных соединений. Данные комплексы интересны в различных областях применения, в частности, в качестве биомаркеров, оптоэлектронике, при создании сенсорных материалов для обнаружения наномолярных концентраций ионов металлов.

Каликс[*n*]арены являются удобными платформами для получения бифункциональных соединений. Бис-1,3-дикетонные производные каликс[4]арена образуют достаточно стабильные комплексы с ионами Tb(III) и являются эффективными “антеннами” для ионов лантанидов. Кроме того, дибромзамещение бис-1,3-дикетонных каликс[4]арена приводит к усилению “антенного эффекта” лиганда [1]. Поэтому, эти соединения были использованы для создания бифункциональных лигандов с азотосодержащими фрагментами на нижнем ободе, которые образуют дополнительный центр координации для мягких ионов металлов.



Нами впервые был осуществлен синтез новых бифункциональных лигандов с двумя 1,3-дикетонными группами на верхнем ободе и двумя пиридиновыми (хинолиновыми) фрагментами на нижнем ободе каликс[4]ареновой платформы [2]. Совокупностью физико-химических методов, включая РСА, установлены состав, спектральные характеристики, а так же структура полученных соединений.

1. Podyachev S.N., Gimazetdinova G.Sh., Sudakova S.N., Shamsutdinova N.A., Lapaev D.V., Syakaev V.V., Gubaidullin A.T., Nagimov R.N., Mustafina A.R. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 5397-5407.

2. Zairov R.R., Nagimov R.N., Sudakova S.N., Lapaev D.V., Syakaev V.V., Gimazetdinova G.Sh., Voloshina A.D., Shykula M., Nizameev I.R., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Podyachev S.N., Mustafina A.R. *Microchim. Acta*, **2018**, 185, 386-395.

НОВЫЙ ТИП БИОЭЛЕКТРОКАТАЛИЗАТОРА НА ОСНОВЕ БЕЛКОВЫХ ЭКСТРАКТОВ ИЗ *E. COLI*: ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК РАЗЛИЧНЫХ КОФАКТОРОВ НА БИОЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Дмитриева М.В.¹, Золотухина Е.В.¹.

¹Институт проблем химической физики РАН, г. Черноголовка, Россия
angel.maria@mail.ru

В настоящее время в современной науке активно разрабатываются и изучаются биоэлектродокатализаторы. Ранее нами был предложен новый тип биоэлектродокатализатора – белковый экстракт, полученный посредством разрушения бактериальных клеток *E. Coli* ВВ [1], и была продемонстрирована его привлекательность для дальнейшего практического применения [2]. В данной работе изучалось влияние добавок различных кофакторов на биоэлектродокаталитическую активность белкового экстракта. Было установлено, что экстракты после проведения диализа не обладают биоэлектродокаталитической активностью, однако введение кофактора НАД приводит к возвращению активности. Можно заключить, что дегидрогеназные системы «грубого» экстракта, полученного из *E. Coli* ВВ, являются НАД-зависимыми. Но присутствуют также и ФАД-зависимые дегидрогеназы. Было показано, что в присутствии субстрата глюкозы введение в рабочую систему кофактора ФАД не приводит к изменениям в токовых откликах. Однако добавление янтарной кислоты в качестве субстрата привело к мгновенному увеличению токовых откликов (рис. 1). Это указывает на наличие в экстракте сукцинатдегидрогеназы, которая катализирует ФАД-зависимое окисление сукцината до фумарата.

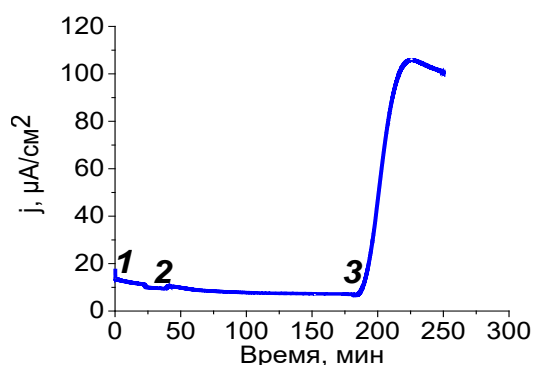


Рисунок 1. Биоэлектродокаталитическая активность экстрактов после диализа с добавлением кофактора ФАД. 1 – 5мМ $K_3Fe(CN)_6$ +4.6мМ глюкозы+ 0.6 мл экстракта после диализа. 2 - $1+1 \cdot 10^{-4}$ ФАД. 3 - 2+4.6 мМ янтарной кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dmitrieva M. V. et al. *Applied Biochemistry and Microbiology*, **2017**, 53, 458-463.
2. Dmitrieva M. V. et al. *Russian Journal of Electrochemistry*, **2019**, 55, 889-899.

Работа выполнена при поддержке стипендии президента РФ, № SP-2619.2018.

СИЛОКСАНОВЫЕ И КАРБОСИЛАНОВЫЕ ОЛИГОМЕРЫ И ПОЛИМЕРЫ ЛИНЕЙНОЙ И РАЗВЕТВЛЕННОЙ СТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Дроздов Ф.В.¹, Рыжков А.И.^{1,2}, Тарасенков А.Н.¹, Миленин С.А.¹, Ардабьевская С.Н.¹, Музафаров А.М.^{1,2}

¹ ИСПМ РАН, 117393 Москва, ул. Профсоюзная, 70

² ИНЭОС РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 28

E-mail: drozdov@ispm.ru

На сегодняшний день разработано большое число полимеров, полученных на основе различных природных соединений [1]. Тем не менее, постоянно растет интерес к многотоннажным природным соединениям для создания мономерной базы на их основе. В серии работ в качестве исходного сырья были выбраны два легкодоступных природных соединения терпеноидного типа – лимонен и карвон. На их основе были получены карбосилановые и силоксановые дендроны, полимеры, сополимеры и блоксополимеры как линейного, так и разветвленного строения (Рисунок 1) [2-4].

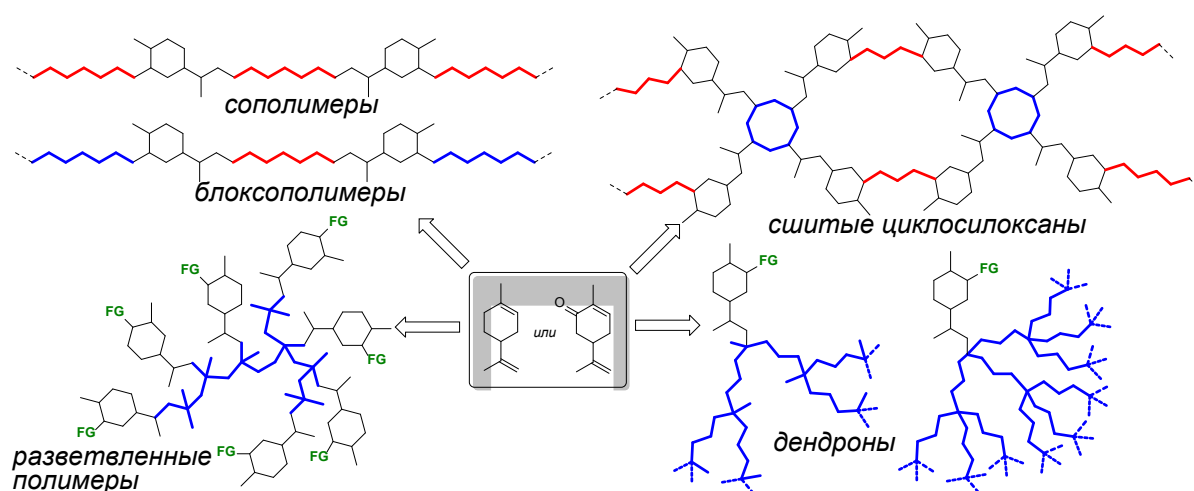


Рисунок 1. Силоксановые и карбосилановые полимеры различной структуры на основе лимонена и карвона.

ЛИТЕРАТУРА

1. S.L. Kristufek, K.T. Wacker, Y.-Y. Tsao, T. Su, K.L. Wooley. *Nat. Prod. Rep.*, **2017**, 34, 433.
2. F.V. Drozdov, G.V. Cherkaev, M.I. Buzin., A.M. Muzafarov. *J. Organomet. Chem.*, **2018**, 871, 135.
3. F.V. Drozdov, G.V. Cherkaev, G.V., A.M. Muzafarov. *J. Organomet. Chem.*, **2019**, 880, 293.
4. F.V. Drozdov, A.N. Tarasenkov, G.V. Cherkaev, N.V. Demchenko, M.I. Buzin, L.A. Leites, A.M. Muzafarov. *Polym. Int.*, **2019**, 68, 2017.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 19-29-05227МК.

ОСОБЕННОСТИ САМООРГАНИЗАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕТАЛЛОМИЦЕЛЛЯРНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ N-АЛКИЛ-N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКАМИНА

Жильцова Е.П., Ибатуллина М.Р., Лукашенко С.С., Низамеев И.Р.,
Волошина А.Д., Сапунова А.С., Ленина О.А., Захарова Л.Я.

*ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение
ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
Zhiltsova@iopc.ru*

Исследованы агрегационные свойства смешанной системы на основе амфифильного комплекса алкилированного N-метил-D-глюкамина с нитратом лантана [ГАМ-16×La(NO₃)₃] (где ГАМ-16 – N-цетил-N-метил-D-глюкамин) и цетилтриметиламмоний бромида (ЦТАБ) (1:1) в отсутствие и в присутствии гидрофобных субстратов – зонд пирен, краситель Оранж ОТ (тензиометрия, кондуктометрия, динамическое светорассеяние, просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ), флуориметрия, спектрофотометрия), а также систем ГАМ-16 /ЦТАБ (1:1) и ГАМ-16/ЦТАБ/La(NO₃)₃ 6H₂O (1:1:1). В отсутствие гидрофобных добавок наличие металла в системе влияет на ассоциацию гидрофобизированного N-метил-D-глюкамина. Присутствие нитрата лантана в растворе ГАМ-16, а также перевод ГАМ-16 в комплексную форму ([ГАМ-16×La(NO₃)₃]) способствует процессу агрегации алкилированного N-метил-D-глюкамина. Порог агрегации системы комплекс/ЦТАБ более, чем на порядок ниже, чем индивидуальных растворов ЦТАБ. Установлено неблагоприятное влияние пирена на ассоциацию в системе металлоПАВ/ЦТАБ (повышение значения ККМ₁, определенного методом флуориметрии, относительно ККМ_{1,тенз} и ККМ_{1,конд}), а также отсутствие влияния Оранж ОТ на ККМ₁ и снижение значения ККМ₂, определенных методом солюбилизации красителя.

Данные электронной спектроскопии, динамического светорассеяния и ПЭМ свидетельствуют об устойчивости комплексов [ГАМ-16(12)×La(NO₃)₃] в растворе и формировании надмолекулярных структур различного размера и морфологии.

Определены солюбилизирующая способность смешанных систем [ГАМ-16(12)×La(NO₃)₃]/ЦТАБ (1:1) по отношению к красителю Оранж ОТ и биологическая активность металлоПАВ. Солюбилизационная активность возрастает при переходе от композиций на основе лигандов и их смесей с неорганической солью к составам с металлоПАВ, а также с увеличением гидрофобности последнего. Увеличение растворимости красителя достигает более двух-трех порядков, что позволяет рассматривать эти системы в качестве наноконтейнеров практически важных веществ. ГАМ-12 и металлокомплексы проявляют антибактериальную активность в отношении *S. aureus* и *B. cereus*. Переход от лигандов к металлоПАВ приводит к увеличению антимикробной активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 18-03-00591_а.

САМЫЙ «ЗЕЛЕНЫЙ» ФЛУОРОФОР: САМОСБОРНАЯ НАНОСТРУКТУРА НА ОСНОВЕ ХЛОРОФИЛЛА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕОМИЦИНА

Захаренкова С.А., Беклемишев М.К.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, 119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 3
sophie.chaplenko@gmail.com

Хлорофилл, зеленый пигмент растений, является легкодоступным флуорофором, излучающим в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне [1, 2]. Флуоресценция хлорофилла в водном растворе и растворе анионного ПАВ – додецилсульфата натрия (ДДС) предмицеллярной концентрации – полностью потушена. Однако интенсивность флуоресценции значительно повышается в присутствии ДДС и катионогенных аминогликозидов (рис. 1).

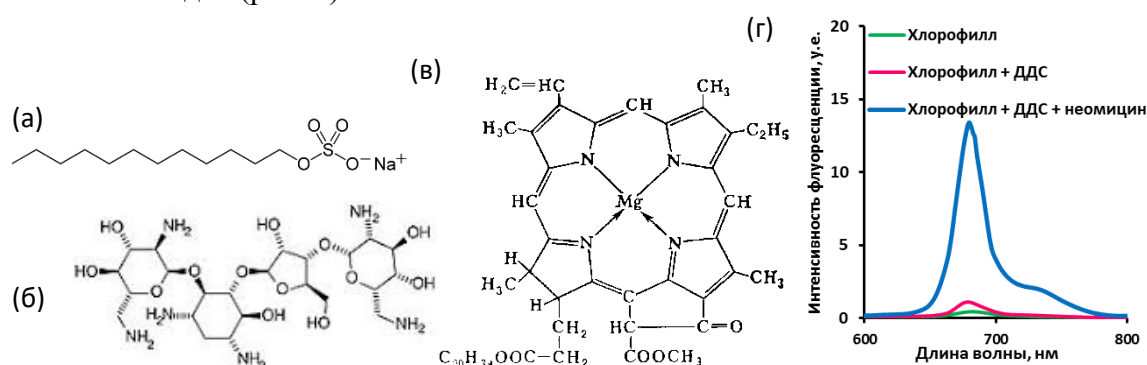


Рис. 1. Структуры ДДС (а), неомицина (б), хлорофилла (в); спектры флуоресценции хлорофилла в воде и предмицеллярном ДДС (г).

По нашему предположению, механизм разгорания эмиссии основан на образовании крупных агрегатов неомицина с ДДС: такие частицы имеют гидрофобные домены, в которые встраивается хлорофилл, что сопровождается значительным повышением интенсивности БИК-флуоресценции.

Предложена методика определения неомицина в моче человека (рис. 2). Градуировочные кривые в воде и моче практически совпадают, что свидетельствует о селективности метода. Предел обнаружения неомицина составил 10 мкМ.

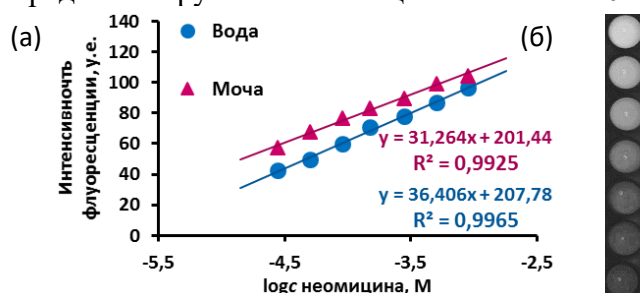


Рис. 2. Градуировочные кривые для определения неомицина в воде и моче (а); фото планшета с реакционной смесью для показанных на графике количеств аналита (б).

Таким образом, впервые показана возможность использования хлорофилла как флуориметрического реагента, что использовано для определения аминогликозида в биообразцах по механизму агрегации в присутствии анионогенных ПАВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singhal G. S., Nevesi J. *Photochem. Photobiol.*, 1971, 14, 509-514.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ МЕТАЛЛОПАВ С МЕДЬЮ(II) И ЛАНТАНОМ(III)

Ибатуллина М.Р., Захарова Л.Я., Волошина А.Д., Жильцова Е.П.,
Лукашенко С.С., Сапунова А.С., Куфёлкина А.А., Кулик Н.В.

*ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение
ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
marina_ibatullina@mail.ru*

Широко известно, что металлоПАВ могут использоваться во многих областях биологии и медицины, так как они обладают хорошей противоопухолевой, антимикробной, антигельминтной активностью и способностью связываться с биомолекулами [1-3]. Были получены новые амфифильные комплексы монокватернизованного бициклического диамина 1-гексадецил-4-аза-1-азониабидицикло[2.2.2]октан бромид (D₁₆Br) с переходными металлами (Cu(II) и La(III)) и охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа. Размер и форма агрегатов определены методами динамического светорассеяния (ДСР) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Установлена кристаллическая структура комплекса с лантаном(III), в котором ион лантана координируется с пятью нитрат-анионами и одной молекулой воды. Также в ней содержатся 3 катиона лиганда D₁₆⁺ и один бромид-ион. Анализ данных ДСР показывает бимодальное распределение частиц с преимущественным преобладанием частиц до 100 нм, что подтверждается данными ПЭМ. Противоопухолевая активность металлоПАВ по отношению к клеточным линиям M-HeLa, A-549 и MCF₇ на уровне или в два раза выше, чем у препаратов доксорубицин и тамоксифен. Более того, изученные амфифилы менее токсичны по отношению к нормальным клеточным линиям человека по сравнению с доксорубицином. Показано, что металлокомплексы активно индуцируют апоптоз в клетках M-HeLa. Это говорит о том, что механизм действия изучаемых соединений может быть связан с индукцией апоптоза, протекающего по митохондриальному пути.

ЛИТЕРАТУРА

1. Badawi A.M., Mohamed M.A.S., Mohamed M.Z., Khowdairy M.M. *J. Cancer Res. Therapeutics*, **2007**, 3 (4), 198-206.
2. Wani W.A., Prashar S., Shreaz S., Gómez-Ruiz S. *Coord. Chem. Rev.*, **2016**, 312, 67–98.
3. Marin-García M., Benseny-Cases N., Camacho M., Suades J., Barnadas-Rodríguez R. *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 8455-8458.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 19-73-30012.

СИНТЕЗ, ХАРАКТЕРИСТИКА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЗОПОРИСТЫХ СИЛИКАТНЫХ ЧАСТИЦ, НЕКОВАЛЕНТНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ АЛКИЛТРИФЕНИЛФОСФОНИЙ БРОМИДАМИ

Ибрагимов А.Р.¹, Тырышкина А.А.^{1,3}, Габдрахманов Д.Р.¹, Сапунова А.Д.¹, Волошина А.Д.¹, Сайфина А.Ф.¹, Губайдуллин А.Т.¹, Данилаев М.П.², Герасимов А.В.³, Сибгатуллина Г.В.^{3,4}, Самигуллин Д.В.^{3,4}, Петров К.А.¹, Ламберов А.А.³, Захарова Л.Я.¹

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия, 420088, Россия, г. Казань, ул. Ак. Арбузова, д.8

² Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева–КАИ, Казань, Россия, 420111, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 10

³ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.

⁴ Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия, 420111, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского 2/31
alsu_i@iopc.ru

В последние десятилетия большое количество исследований посвящено разработке новых терапевтических стратегий для лечения онкологических заболеваний. Наиболее перспективным является адресная доставка препарата к пораженным органам и тканям с использованием наноконтейнеров, что позволяет снизить побочные эффекты, повысить биодоступность лекарств, тем самым увеличивая эффективность лекарственных препаратов. Вместе с этим важно, чтобы после попадания наноконтейнеров в клетку инкапсулированный препарат достиг определенных органелл, в частности, митохондрий, обеспечивающих энергетический обмен клеток и играющих решающую роль в регуляции запрограммированной гибели клеток (апоптоз). В качестве «векторов», используемых для селективной доставки лекарственных соединений, используются различные соединения, в том числе трифенилфосфоний (ТФФ) катион.

В данной работе проведен синтез мезопористых силикатных частиц, нековалентно модифицированных алкилтрифенилфосфоний бромидом с различной гидрофобностью ТФФБ-*n* (где *n* = 7,9,16 - число атомов углерода в алкильных группах), с целью выявления влияния длины алкильного радикала на проницаемость митохондриальной мембраны для лекарственных препаратов. Эффективность модификации, а также структурные и морфологические характеристики полученных наносистем охарактеризованы с использованием методов спектрофотометрии, адсорбции и десорбции азота, ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного и термографического анализа, сканирующей электронной микроскопии. Вычислено, что удельная площадь поверхности пор мезопористых частиц, модифицированных ТФФБ-7, ТФФБ-9 и ТФФБ-16, составила, соответственно, 1425.7; 1314.9; 891 м²/гр. Выявлено, что полученные модифицированные системы не проявляют значительной цитотоксичности *in vitro* в отношении нормальной клеточной линии печени *Chang liver* и клеток лёгочной ткани *WI38*. Однако полученные наноконтейнеры демонстрируют способность проникать внутрь опухолевых клеток *M-HeLa*, *A-549* и *PANR*, специфичность в отношении раковых клеток изменяется в ряду ТФФБ-7 < ТФФБ-9 < ТФФБ-16.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-30012).

ОЦЕНКА МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ АЛЬБУМИНА ПО ДАННЫМ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ ДИФФУЗИИ И МОДЕЛИ «ПОРИСТОЙ» ЧАСТИЦЫ

Исхакова А.К.1,2, Кусова А.М.1, Ситницкий А.Е.1, Зуев Ю.Ф.1

¹*Казанский Институт Биохимии и Биофизики, ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, 420111, Российская Федерация.*

²*Казанский федеральный университет, Казань, 420111, Российская Федерация, phys.dep@kpfu.ru.*

Определение белок-белковых взаимодействий в водной среде при низких и высоких концентрациях белка имеет важное значение для разработки и оптимизации биотехнологических процессов, а так же для понимания биологических процессов *in vivo* и *in vitro*. В неразбавленных белковых растворах значение межмолекулярных взаимодействий резко возрастает, они влияют на структуру, конформацию и функционирование белка, термодинамику и кинетику биохимических реакций.

Для определения коэффициентов само- и коллективной диффузии сывороточного альбумина человека (САЧ) были использованы методы ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и динамического рассеяния света (ДРС). Самодиффузия рассматривает движение частицы в усредненном окружении, взаимодействие с которым характеризуется законами трения. Коллективная диффузия характеризует диффузию белков посредством прямых неспецифических межмолекулярных взаимодействий. Теоретический анализ экспериментальных данных позволил получить набор вириальных коэффициентов, содержащих информацию о типах и вкладах различных взаимодействий [1]. Для оценки второго вириального коэффициента была применена модель «пористой» коллоидной частицы, использующаяся для описания взаимодействия молекул белка.

Предложенная модель позволила оценить вклады различных межмолекулярных взаимодействий САЧ. Было выяснено, что электростатическое отталкивание вносит в три раз больший вклад в межмолекулярное взаимодействие, чем ван-дер-Ваальсово притяжение. Преобладание электростатического отталкивания связано с жесткостью белковой структуры и большим суммарным электрическим зарядом САЧ.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований, Грант № 20-04-00157.

REFERENCES

1. H. Vink, Mutual diffusion and self-diffusion in the frictional formalism of non-equilibrium thermodynamics, J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1, 81 (1985) 1725-1730.

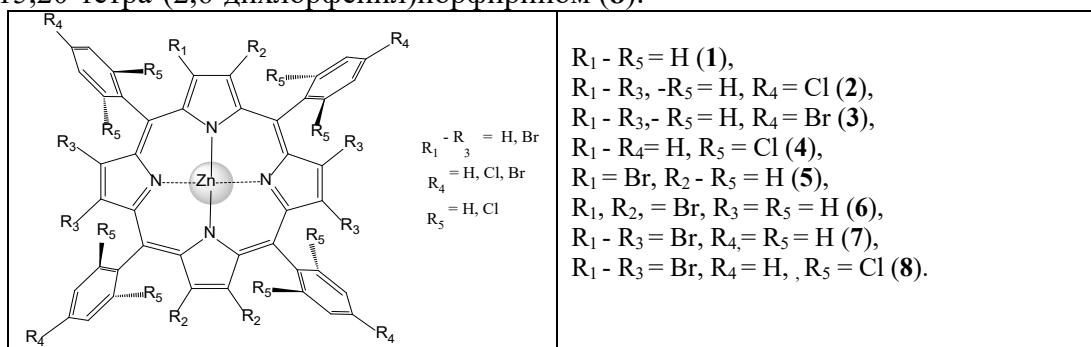
СИНТЕЗ И КООРДИНАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНАТОВ Zn(II)

Кайгородова Е. Ю.¹, Дербишина У.М.^{1,2}, Койфман М.И.², Чижова Н.В.¹, Мамардашвили Н.Ж.¹

¹Институт химии растворов Российской академии наук, Иваново, Россия
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.

²Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
153000, Россия, г.Иваново, просп. Шереметевский, д. 7
yiii42@bk.ru

Химическая модификация молекул порфиринов за счет введения заместителей позволяет получать новые соединения с полезными с практической точки зрения свойствами. Галогензамещенные порфирины могут быть использованы при производстве новых материалов, обладающих нелинейными оптическими и каталитическими свойствами. В настоящей работе синтезированы и идентифицированы комплексы цинка(II) с тетрафенилпорфирином (1), тетра-(4-хлорфенил)порфирином (2), тетра-(4-бромфенил)порфирином (3), тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирином (4), 2-бром-тетрафенилпорфирином (5), 2,3,12,13-тетрабром-тетрафенил-порфирином (6), 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-тетрафенил-порфирином (7) и 2,3,7,8,12,13,17,18-октабром-5,10,15,20-тетра-(2,6-дихлорфенил)порфирином (8).



Методом спектрофотометрического титрования и ЯМР ¹H-спектроскопии изучены координационные свойства галогензамещенных тетрафенилпорфиринов Zn(II) по отношению к N-содержащим органическим молекулам различной природы (имидазолу, гистамину и метиловым эфирам валина и *para*-аминобензойной кислоты). Исследовано два ряда галогенсодержащих Zn-порфиринов. Первый – с разным количеством атомов брома в пиррольных фрагментах макроцикла (соединения 5-7). Данное изменение молекулярной структуры сопровождалось существенным искажением макроцикла с образованием «седлообразных» конформеров. Второй ряд состоял из порфиринов цинка, содержащих атомы галогенов в *орто*- и *пара*-положениях фенильных колец макроцикла (соединения 2-4). Исследован комплекс 8, содержащий атомы брома в пиррольных и хлора в фенильных кольцах макроцикла. Максимальное увеличение комплексообразующей способности (в 40 раз) наблюдается в случае одновременного наличия в макроцикле восьми атомов брома и восьми атомов хлора. Образование аксиальных комплексов ZnP-L с высокими константами связывания подтверждали данными спектров ЯМР ¹H.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (проект № 19-73-20079, в части синтеза галогензамещенных порфиринов цинка) и Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 19-03-00078А, в части исследования координационных свойств синтезированных порфиринов).

САМОСБОРКА ГИДРОФИЛЬНЫХ ПОРФИРИНАТОВ СО(III) НА ОСНОВЕ БИДЕНТАТНЫХ ЛИГАНДОВ

Кайгородова Е.Ю., Мамардашвили Г.М.

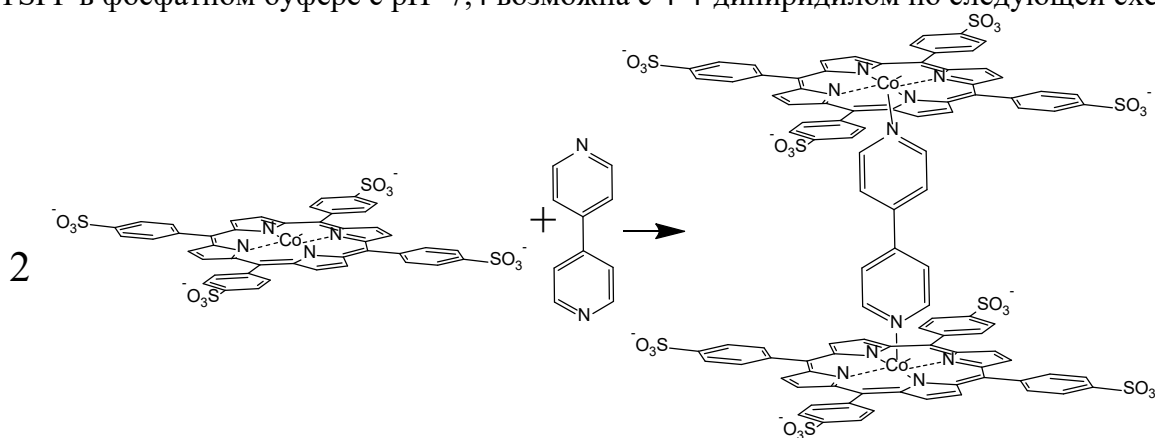
¹Институт химии растворов Российской академии наук, Иваново, Россия
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.

Порфирины, металлопорфирины и родственные соединения используют в качестве хромофоров в разнообразных супрамолекулярных структурах, которые могут являться основой для молекулярных электронных устройств, нанокатализаторов, синтеза материалов для нелинейной оптики, моделирования сложных биологических процессов. Способность образования комплексов металлопорфиринов с бидентатными азотсодержащими лигандами обычно используется для самосборки порфиринов в фотофизике.

Большое число работ посвящено исследованию способности металлопорфиринов образовывать супрамолекулярные системы с бидентатными лигандами в неводных средах. Однако исследование процессов самосборки гидрофильных металлопорфиринов представляет больший интерес с практической точки зрения в области медицины.

Целью работы было выявить способность гидрофильного 5,10,15,20-(4-сульфофенил)порфирината кобальта(III)(CoTSPP) к самосборке с бидентатными азотсодержащими лигандами, такими как 4`4-дипиридил, пиперазин, пиразин и 1,4-дiazобиицкло[2.2.2]октан.

Методом спектрофотометрического титрования было установлено, что самосборка CoTSPP в фосфатном буфере с pH=7,4 возможна с 4`4-дипиридилом по следующей схеме:



При концентрации 4`4-дипиридила в растворе порфирината кобальта ($c=0,000035\text{M}$) $c=7\cdot 10^{-6}\text{M}$ образуется димер состава CoP-L-CoP с константой устойчивости $K_u=1.5\cdot 10^6\text{M}^{-1}$, рост концентрации лиганда приводит к образованию комплексов CoP-L ($[L]=4.5\cdot 10^{-5}\text{M}$) с $K_u=5,3\cdot 10^4\text{M}^{-1}$ и L-CoP-L ($[L]=3.4\cdot 10^{-4}\text{M}$) с $K_u=2,9\cdot 10^3\text{M}^{-1}$.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №19-73-20079).

МАГНИТНЫЙ ФЛОКУЛЯНТ ДЛЯ БИОПРИМЕНЕНИЙ

Кашина Е.С., Губочкина Д.В., Голдобина С.С., Проскурина В.Е., Галяметдинов Ю.Г.

*Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань
420015, Россия, г. Казань ул. Карла Маркса, д. 68
shabrova.93@mail.ru*

Разработка новых флокулирующих агентов на основе магнитных наночастиц актуальна в связи с их потенциальным применением в медицине и биотехнологии в процессах выделения, разделения и очистки различных типов белков, пептидов и других специфических молекул. Магнитные свойства флокулянта позволяют осуществлять селективное манипулирование и разделение в присутствии других взвешенных веществ, обеспечивая выделение полезного компонента из сырых биологических растворов (кровь, плазма, питательные среды, растительные экстракты), связывая его с магнитным флокулянтом перед применением магнитного поля. Получаемый в работе магнитный флокулянт является полифункциональным материалом, который можно регенерировать для повторного использования.

В настоящей работе был осуществлен синтез магнитного флокулянта (МФ) на основе магнитных наночастиц и катионного сополимера акриламида. На первом этапе методом соосаждения при температуре опыта 80 °С получали наноразмерные частицы магнетита Fe₃O₄, которые в дальнейшем собирали с использованием постоянного магнита и рассеяны в воде Millipore для дальнейшего использования [1]. На второй стадии осуществлялось нанесение синтетического полимера на синтезированные магнитные наночастицы. В качестве полимера использовали катионный сополимер акриламида с гидрохлоридом диметиламиноэтилметакрилата с концентрацией ионогенных звеньев $\beta = 25$ мол.% и молекулярной массой $M = 0,745 \cdot 10^6$ (К), эффективный в процессах флокуляции в водных средах.

Оценена флокулирующая способность полученного МФ в режиме стесненного оседания на модельных дисперсных системах – суспензии диоксида титана со средним радиусом частиц $\bar{R} = 1,5 \cdot 10^{-6}$ м и плотностью $\rho = 3,59 \cdot 10^3$ кг/м³ и охры - $\bar{R} = 0,9 \cdot 10^{-6}$ м и $\rho = 2,7 \cdot 10^3$ кг/м³ [2]. При сравнительном анализе эффективности действия К и МФ выявлено, что магнитный флокулянт имеет более высокие значения флокулирующего эффекта. Для суспензии охры значение флокулирующего эффекта для МФ превышает в 3,5 раза значение для К и в 1,5 раза для суспензии диоксида титана. Полученный магнитный флокулянт является более эффективным агентом для суспензий диоксида титана и охры.

Синтезированный высокоэффективный многофункциональный флокулянт на основе наночастиц внесет определенный вклад в направление селективного выделения ценных материалов при разделении биомолекул (ДНК и РНК), очистке лекарственных препаратов от примесей, в биосенсорах для выявления биомолекул и клеток с высокой чувствительностью, которые могли бы обеспечить раннюю диагностику заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang C., Wang Y., Ouyang Z., Shen T., Wang X. *Separation Science and Technology*, **2018**, 53, 814-822.
2. Проскурина В.Е., Шилова С.В., Кашина Е.С., Рахматуллина А.П., Галяметдинов Ю.Г. *Журнал прикладной химии*, **2020**, 93, 229-236.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 18-03-00099).

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И СВОЙСТВ НОВЫХ ЛАНТАНИДНЫХ МОНОЯДЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ОСНОВАНИЯ ШИФФА НА ПЛАТФОРМЕ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНА

Князева М.В.^{1,2}, Овсянников А.С.^{1,2}, Самигуллина А.И.^{1,2}, Губайдуллин А.Т.^{1,2}, Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

²Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Казань, Россия

420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.

knyazeva255@gmail.com

Поиск новых материалов, способных изменять свой физический отклик в процессе адсорбции/десорбции «молекул-гостей» с целью получения новых сенсорных устройств не теряет своей актуальности. Особенно привлекательными для исследования являются координационные соединения на основе лигандов саленового типа, так как они могут быть использованы как для получения магнитных [1-2], так и люминесцентных материалов [3], в зависимости от природы катиона металла, входящих в их состав.

В данной работе представлены синтез и структура в кристаллической фазе новых моноядерных комплексов полученных в результате взаимодействия саленового лиганда на основе дизамещённого иминными фрагментами тиакаликс[4]арена (ТСА), с катионами лантанидов Ln^{III} (Ln = Dy, Er, Lu) (Рисунок 1). Было обнаружено, что данные соединения способны проявлять магнитные свойства, а также претерпевать обратимый твердо-фазовый переход, что в дальнейшем может быть использовано для получения новых сенсорных материалов.

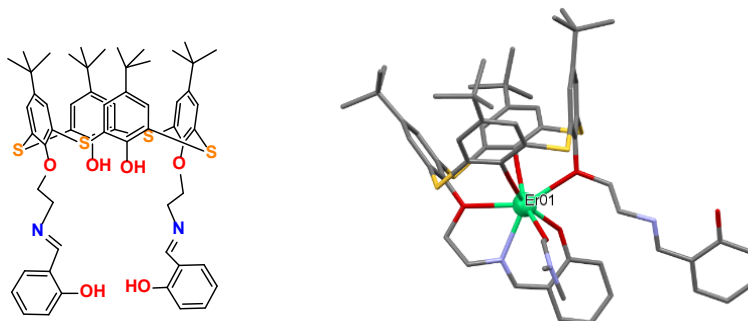


Рисунок 1. Лиганд и кристаллическая структура комплекса $[TCA-Ln-DMF]3DMF$ (Ln = Dy, Er, Lu)

ЛИТЕРАТУРА

1. A.M. Kaczmarek, P.W. Alvarez Porebski, T Mortier, F. Lynen, R.Van Deun, K.Van Hecke *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2016**, 163, 194–205.
2. M. Nakaya, K. Shimayama, K. Takami, K. Hirata, A.S. Alao, M. Nakamura, L.F.Lindoy, S. Hayami, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 1058–1060.
3. X. Zou, C. Du, Y. Dong, G. Li, *Inorganica Chimica Acta*, **2020**, 512, 119860.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 19-03-00519.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА КЛАСТЕРОВ D- И F-ЭЛЕМЕНТОВ НА ОСНОВЕ КАЛИКС[4]АРЕНОВ С АДАМАНТИЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ В КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Князева М.В.^{1,2}, Овсянников А.С.^{1,2}, Исламов Д.Р.^{1,2}, Самигуллина А.И.^{1,2}, Губайдуллин А.Т.^{1,2}, Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

²Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Казань, Россия

420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.

knyazeva255@gmail.com

Каликс[4]арены в конфигурации конус являются привлекательными полидентатными лигандами для создания ряда дискретных супрамолекулярных структур – кластеров, как с *d*-, так и *f*-элементами, обладающих различными функциональными свойствами, в том числе, мономолекулярного магнетизма (SMM) [1-3]. Благодаря возможности функционализации каликсареновой платформы, а именно введении объемных адамантильных заместителей на верхний обод макроцикла, а также вовлечения в координационную сферу низкомолекулярных хелатных солигандов (Схема 1) появляется возможность влияния на магнитные свойства металлокластеров.

В данной работе было показано, что введение адамантильного заместителя на верхний обод макроциклической платформы, а также хелатных солигандов (бипиридина, фенантролина) не изменяет мотив формирующихся кластеров (по сравнению с известными кластерами на основе tBu-C[4]A), но оказывает влияние на наблюдаемые магнитные свойства полученных металлокластеров.

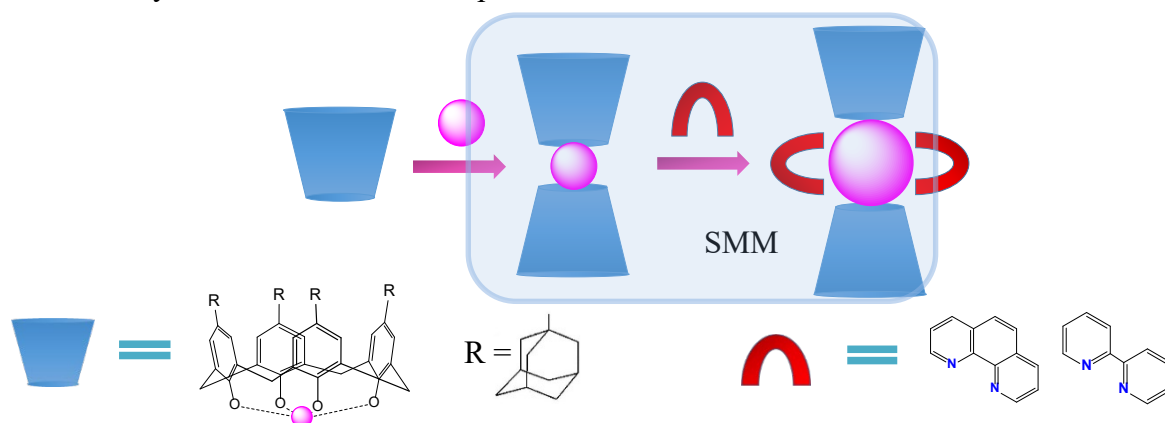


Схема 1. Дизайн новых кластеров на основе каликс[4]аренов, содержащих адамантильные заместители на верхнем ободе, а также хелатных солигандов

ЛИТЕРАТУРА

1. Aldoshin, S. M.; Sanina, N. A.; Solovieva, S. E.; Antipin, I. S.; Dmitriev, A. I.; Morgunov, R. B. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2013**, 62, 536-542
2. S. J. Dalgarno et al., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 7521
3. Aldoshin, S.M., Antipin, I.S., Kniazeva, M.V., Korchagin, D.V., Morgunov, R.B., Ovsyannikov, A.S., Pali, A.V., Sanina, N.A., Shilov, G.V., Solovieva, S.E., *Israel Journal of Chemistry*, **2020**, 60, 600-606.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-73- 20035.

ВЛИЯНИЕ МЕТИЛ- β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА НА СВЯЗЫВАНИЕ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА С ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ

Копнова Т.Ю., Скуредина А.А., Якупова Л.Р., Ле-Дейген И.М., Кудряшова Е.В.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
119234, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д.1, стр.3.
kopnovataty@gmail.com

Ципрофлоксацин (ЦФ) – лекарственный препарат широкого спектра антибактериальной активности. Действие ЦФ основано на селективном связывании с бактериальными белками и блокировании репликации ДНК патогенов. Длительная терапия с применением ЦФ может приводить к появлению ряда побочных эффектов, снизить вероятность возникновения которых можно уменьшив терапевтические дозы путем оптимизации фармакологических характеристик препарата за счет создания новых систем доставки [1]. В качестве решения такой задачи могут выступать нековалентные комплексы ЦФ с циклодекстринами (ЦД). ЦД – семейство циклических олигосахаридов, активно применяющихся в фармацевтической промышленности, так как способствуют увеличению растворимости и биодоступности лекарственных молекул. [2].

Для успешного применения исследуемых комплексов, необходимо изучить их взаимодействие с белками, с которыми препарат будет сталкиваться на пути к очагу инфекции. Связывание с белками влияет на распределение, выведение и терапевтическую эффективность лекарственных молекул. Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) – является основным белком плазмы крови человека, регулирует транспорт биологически активных веществ к различным органам [3].

В данной работе изучено взаимодействие ЦФ и комплекса ЦФ с М- β -ЦД с ЧСА. Методом флуоресцентной спектроскопии показано, что образование комплекса белок-лекарство приводит к тушению флуоресценции белка, которое зависит от концентрации лекарства. При этом образование комплекса ЦФ с М- β -ЦД снижает эффективность тушения флуоресценции ЧСА, что может быть связано с блокированием связывания ЦФ в сайте связывания в ЧСА или изменение сайта связывания с ЧСА при комплексообразовании ЦФ-ЦД. Кроме того, исследована кинетика высвобождения ЦФ в присутствии ЧСА методом равновесного диализа с помощью УФ-спектроскопии. Установлено, что связывание ЦФ с ЧСА способствует снижению скорости высвобождения (по увеличению времени достижения равновесной концентрации) ЦФ на ~56%, что подтверждает ранее полученные данные о довольно прочном связывании ЦФ с ЧСА. Образование комплекса с М- β -ЦД обуславливает более значительное замедление высвобождения ЦФ (практически в 2 раза). Полученные результаты лягут в основу создания препарата ЦФ с улучшенными характеристиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis R., Markham A., Balfour J.A. *Drugs*, **1996**, 51, № 6, 1019–1074.
2. Skuredina A.A. et. al. *Moscow Uni Chem. Bull.*, **2020**, 75, № 4, 218–224.
3. Varshney A. et. al. *Cell Biochem. Biophys.*, **2014**, 70, № 1, 93–101.

МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ НИТРОКСИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОЛИГОМЕРОВ ХИТОЗАНА

Крапивин В.Б.¹, Лужков В.Б.^{1,2}

¹ *Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия
142432, Россия, Московская обл., г. Черноголовка, пр. акад. Семёнова, д. 1
vbl@icp.ac.ru*

² *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1*

Хитозан является природным биосовместимым полисахаридом, состоящим из звеньев D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина, связанных $\beta(1\rightarrow4)$ гликозидной связью. Он обладает полезными физико-химическими и биологическими свойствами, такими как антимикробная и противоопухолевая активность, высокая адгезия, антиоксидантное действие, биоразлагаемость. Также хитозан используется как средство доставки лекарств и средств диагностики при онкологических заболеваниях[1]. Наличие свободных аминогрупп открывает широкие возможности химической модификации хитозана биологически активными соединениями и функциональными группами. Одним из возможных способов такой модификации является ацилирование карбоксил-содержащими нитроксильными радикалами.

В настоящий момент получены хитозан-полинитроксилы, содержащие производные 2,2,6,6-тетраметилпиперидиноксила и 2,2,5,5-тетраметилпирролиноксила. Частичное исследование их окислительно-восстановительных свойств проведено в работе [2] методами квантовой химии. Для изучения конформационных свойств нитроксил-содержащего хитозана в данной работе было проведено молекулярно-динамическое моделирование водных растворов олигомеров, содержащих от 2-х до 6-ти звеньев глюкозамина и один нитроксильный радикал. Расчеты выполнялись с использованием программы Namd 2 и параметров силового поля GLYCAM 06.

Найдены три возможные конформации гликозидной связи, определяющие внутреннее вращение в олигомерах, исследовано влияние протонирования аминогрупп и нитроксильного заместителя на гибкость основной цепи. Наиболее устойчивой в газовой фазе и в воде оказалась линейная структура, которая наблюдается в кристаллическом хитозане и может реализовываться через четыре типа цепей [3]. Частичное протонирование и наличие заместителя повышает конформационную подвижность цепей, а полностью протонированный фрагмент оказывается наиболее жестким. Также определены преимущественные ориентации нитроксила, что будет использовано для более точных расчетов редокс-потенциалов данных производных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anraku M., Gebicki J.M., Iohara D., Tomida H., Uekama K., Maruyama T., Hirayama F., Otagiri M. *Carbohydrate polymers*, **2018**, *199*, 141-149.
2. Krapivin V.B., Sen' V.D., Luzhkov V.B., *Chem. Phys.*, **2019**, *522*, 214-219.
3. Ogawa K., Yui T., Okuyama K. *International Journal of Biological Macromolecules*, **2004**, *34*, 1-8.

СИНТЕЗ ГЕМИНАЛЬНЫХ АММОНИЙНЫХ ПАВ С КАРБАМАТНЫМ ФРАГМЕНТОМ

Кузнецов Д.М., Иванов Я.А., Павлов Р.В., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, Казань, ул. Академика Арбузова, 8
kuznetsov_denis91@mail.ru

Катионные ПАВ занимают особое место среди амфифильных соединений как с практической, так и с фундаментальной точек зрения, благодаря применению (либо перспективам внедрения) систем на их основе в медицине, нефтяной и пищевой промышленности, косметологии. Новое поколение ПАВ должно наравне с высокими агрегационными и солюбилизационными свойствами обладать меньшей токсичностью. Существует два пути снижения токсичности – переход к геминальным ПАВ, поскольку для них характерны очень низкие значения критической концентрации мицеллообразования (ККМ), и использование ПАВ, содержащих биоразлагаемые фрагменты. Целью настоящей работы явилось введение в структуру геминальных аммонийных ПАВ биоразлагаемых карбаматных фрагментов (рис. 1).

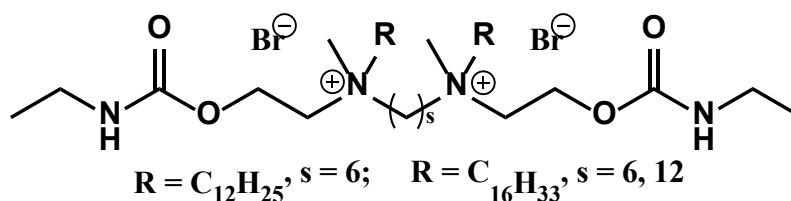


Рис. 1. Структурная формула геминальных аммонийных ПАВ с карбаматным фрагментом

На начальном этапе работы было получено ПАВ с бутильным заместителем у карбаматного фрагмента, которое продемонстрировало ограниченную растворимость в воде. Поэтому для дальнейшей работы были синтезированы этилзамещенные геминальные карбаматные ПАВ с общей формулой R-s-R(Et) по реакции кватернизации алкилгидроксиэтилметиламмоний бромидов с соответствующими дибромалканами, с последующим введением карбаматного фрагмента по гидроксильной группе полученных соединений. Для подтверждения структуры соединений использовали данные элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Для амфифильного соединения 16-6-16(Et) получены значения ККМ методами тензиометрии, кондуктометрии, флуориметрии, спектрофотометрии. Установлено, что введение карбаматного фрагмента несколько увеличивает концентрационный порог образования агрегатов по сравнению с исходным ПАВ, содержащим гидроксиэтильный фрагмент, вероятно, по причине отсутствия возможности образования водородных связей в агрегатах на основе биоразлагаемых ПАВ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 19-73-30012.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ИМИДАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ АМФИФИЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАРБАМАТНЫЙ ФРАГМЕНТ, С ПРИРОДНЫМ ПОЛИАНИОНОМ – БЫЧИМ СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ

Кузнецова Д.А., Габдрахманов Д.Р., Кузнецов Д.М., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия
420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8.
Dashyna111@mail.ru*

Контроль конформационного состояния белковых структур имеет огромное значение для медицины и фармакологии. В связи с этим широкий интерес представляют системы ПАВ/белок, причем введение амфифильной компоненты способно как стабилизировать структуру белка, так и денатурировать. Однако нельзя заранее определить, какой из этих процессов будет протекать, поэтому необходимо изучение новых систем и систематизация данных по ним.

В рамках данной работы различными физико-химическими методами (тензиометрия, флуоресцентная спектроскопия, спектрофотометрия, динамическое и электрофоретическое рассеяние света, круговой дихроизм, трансмиссионная электронная микроскопия) изучена способность амфифилов с имидазольной головной группой, уретановым фрагментом и различной длиной углеводородного радикала (ИАК- n , где $n=14, 16, 18$) к комплексообразованию с белком - бычьим сывороточным альбумином (БСА) (Рис 1).

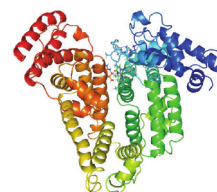
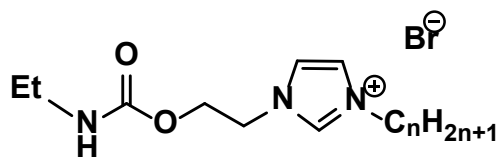


Рис. 1. Структура ПАВ (ИАК- n , где $n=14, 16, 18$), исследованных в работе, и модельного белка – бычьего сывороточного альбумина

Показано, что добавление БСА к ПАВ приводит к снижению порогов агрегации в 5-8 раз. Методом флуоресцентной спектроскопии выявлено, что связывание компонентов происходит преимущественно по триптофановому аминокислотному остатку и в случае ИАК-14 и ИАК-16 определяется вкладом водородных связей и Ван-Дер-Вальсовых взаимодействий, а в случае ИАК-18 преобладают гидрофобные взаимодействия. Установлено, что уретановые ПАВ разворачивают небольшую часть белковых молекул; влияние ПАВ на белок носит обратимый характер. Выявлено, что комплексы ПАВ/БСА обладают более выраженным солюбилизационным действием по сравнению с индивидуальными мицеллами ПАВ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 19-73-30012.

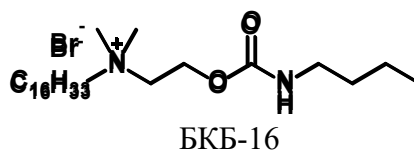
МОДИФИЦИРОВАННЫЕ КАТИОННЫЕ НИОСОМЫ НА ОСНОВЕ КАРБАМАТСОДЕРЖАЩИХ ПАВ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ИНДОМЕТАЦИНА

Кушназарова Р.А., Миргородская А.Б., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
ruwana1994@mail.ru*

Создание новых систем доставки лекарственных средств имеет важное прикладное значение, направленное на решение основных проблем клинической практики – повышение терапевтической эффективности, переносимости и безопасности лекарственной терапии. Среди таких систем можно выделить ниосомы, отличающихся от липосом низкой стоимостью, превосходной химической стабильностью, следовательно, устойчивостью при длительном хранении, также они являются биоразлагаемыми и неиммуногенными. Новые возможности демонстрируют ниосомы, модифицированные добавками катионных ПАВ. Благодаря возникающему при этом положительному заряду они имеют высокую стабильность, способны накапливаться в больных тканях и органах, а также проходить через биологические барьеры.

В настоящей работе была подобрана простая и удобная методика получения однослойных ниосом, заключающаяся в гидратации тонкой пленки неионного ПАВ Твин80 и холестерина с последующей обработкой ультразвуком. Оптимизирован состав ниосом, модифицированных катионными ПАВ, в качестве которых ПАВ был использован цетилтриметиламмония бромид (ЦТАБ) и карбамат-содержащее ПАВ N-[2-((бутилкарбамоил)окси)этил]-N-гексадецил-N,N-диметиламмоний бромид (БКБ-16).



Оценено влияние природы и содержания добавок на размерные характеристики, заряд и стабильность получаемых ниосом. Показано, что ниосомы, модифицированные добавкой БКБ-16 стабильны в течение месяца, и их гидродинамический диаметр составил 100-110 нм, а дзета-потенциал варьируется от содержания катионного ПАВ системе (от +35 до +60 мВ).

Эти ниосомы использованы для инкапсулирования противовоспалительного препарата индометацина. Включение индометацина в ниосомы позволяет до 10 раз улучшить растворимость этого лекарства в водных средах, а также увеличить его стабильность, обеспечивая защиту от деградации, что открывает новые перспективы использования таких систем для нужд медицины и фармакологии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-30012).

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ СБОРКА ТЕТРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИМЕРОВ В НАНОРАЗМЕРНЫЕ АГРЕГАТЫ С ВОДОРАСТВОРИМЫМИ АМИДНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ ПИЛЛАР[5]АРЕНА.

Махмутова Л.И.¹, Шурпик Д.Н.¹, Кижняев В.Н.², Стойков И.И.¹.

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Российская Федерация, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

²Иркутский государственный университет, Российская Федерация, 664033, Россия, г. Иркутск, ул. К. Маркса, д. 1
LI.Makmutova@kpfu.ru

В настоящее время полимерные композиции на основе поливинилтетразолов (ПВТ) рассматриваются как перспективные носители для формирования систем целевой доставки лекарственных препаратов [1]. Полимеры на основе ПВТ проявляют ярко выраженную противовоспалительную активность, способствуют свертыванию крови, ускоряют заживление ран. Однако полимерные композиции на основе ПВТ не образуют устойчивых наноразмерных агрегатов в водных растворах [2]. Для создания из полимерных композиций наноразмерных частиц с заданной формой и размерами применяются полифункциональные макроциклические соединения [3,4]. На сегодняшний день наиболее перспективными макроциклическими соединениями являются представители нового класса *пара*-циклофанов — пиллар[*n*]арены. В отличие от родственных классов макроциклов (каликс[*n*]аренов, циклодекстринов, кукурбит[*n*]урилов), пиллар[*n*]арены синтетически доступны и благодаря возможности легкой функционализации позволяют работать в условиях, не подходящих для других макроциклов (рН, водные и буферные системы) [5].

В данной работе мы сообщаем о первом примере использования незаряженных водорастворимых производных пиллар[5]арена, содержащих фрагменты 2-амидоэтанола и 3-амидопропанола, для получения методом супрамолекулярной самосборки наноразмерных ассоциатов с поли-5-винилтетразолом (ПВТ) и поливинил(тетразол-5-ил)этиловым эфиром (ПВТЭ). Структура полученных продуктов полностью установлена комплексом физико-химических методов. Методами ДСР, УФ-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и двумерной спектроскопии ЯМР показана ассоциация макроцикла с поливинил(тетразол-5-ил)- этиловым эфиром.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Кижняев, Л. И. Верещагин. *Успехи химии*, **2003**, 72, 159.
2. В. Н. Кижняев, Ф. А. Покатилов, Р. Г. Житов, А. Г. Пройдаков, Э. А. Крахоткина. *Высокомолекуляр. соединения, Сер. Б*, **2015**, 57, 363
3. V. Smolko, D. Shurpik, A. Porfireva, G. Evtugyn, I. Stoikov, T. Hianik. *Electroanalysis*, **2018**, 30, 486.
4. D. N. Shurpik, P. L. Padnya, V. G. Evtugyn, T. A. Mukhametzyanov, A. A. Khannanov, M. P. Kuttyreva, I. I. Stoikov. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 9124.
5. T. Ogoshi, T. Kakuta, T. A. Yamagishi. *Angew. Chem.*, **2019**, 131, 2219.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-03-00315 и гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2499.2020.3).

ИЗМЕНЕНИЯ ТРАНСКРИПТОМА И АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПЛАЙСИНГ ПРИ ДЕЙСТВИИ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ РНК НА ОСНОВЕ НОВОГО ПОЛИКАТИОННОГО ЛИПИДА – ПРОИЗВОДНОГО СПЕРМИНА И ХОЛЕСТЕРОЛА – В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ MCF-7.

Микрюкова А. А., Зайченко Д.М., Маслов М.А., Московцев А.А., Кубатеев А.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Липофекция – один из широко используемых способов доставки РНК в клетки, однако его эффективность бывает недостаточна по сравнению с вирусными методами доставки. В ходе работы была изучена способность нового поликатионного липидного комплекса 2x3-DOPE в сочетании с микроРНК-мимиками подавлять экспрессию генов-мишеней на клеточной линии MCF-7. Липидный комплекс 2x3-DOPE состоит из катионного липида 2x3, который содержит два гидрофобных домена, представленные остатками холестерина, и гидрофильный фрагмент – природный полиамин спермин, а также нейтральный липид DOPE (1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин) (рисунок 1) [1]. Оценка эффективности основывалась на анализе уровня транскриптов методом ОТ-ПЦР-РВ. Изменения в клетке при действии системы были изучены на уровне экспрессии генов с помощью полнотранскриптомного анализа и анализа альтернативного сплайсинга с помощью платформы Affimetрикс HTA 2.0 и последующей биоинформатической обработки. При действии липидной композиции 2x3-DOPE полнотранскриптомный анализ показал активацию внутриклеточного транспорта. Также наблюдалась активация синтеза белка и процессов его локализации к мембране, что может быть связано с рециклингом мембранных белков. Экспрессия целевых генов в была подавлена на 15-35%. Для оценки использовался один вариант условий (концентрация и соотношение липид:микроРНК), в связи с чем возможна дальнейшая оптимизация параметров трансфекции для повышения эффективности данной системы.

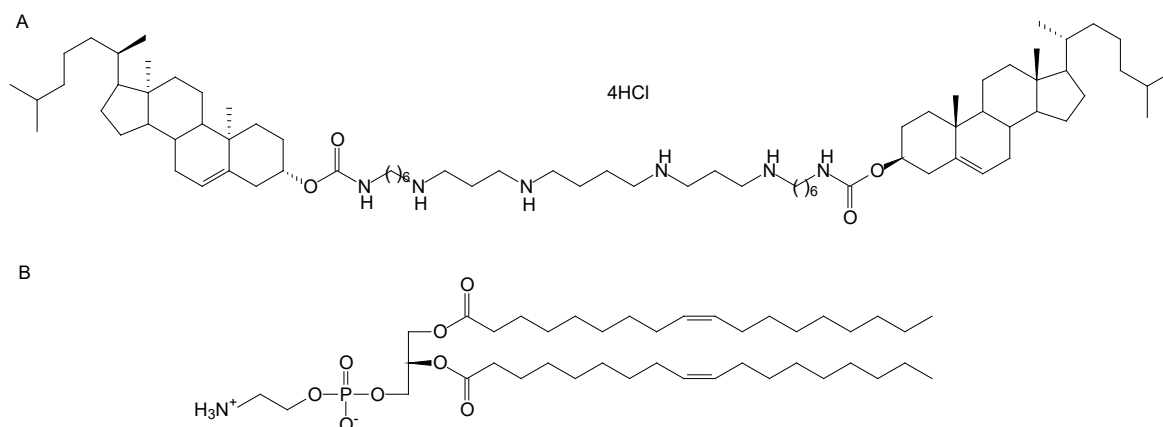


Рисунок 1. Химическая структура липида 2x3 (A) и липида DOPE (B)

Литература

1. Maslov M. A. et al. Novel cholesterol spermine conjugates provide efficient cellular delivery of plasmid DNA and small interfering RNA //Journal of controlled release. – 2012. – Vol. 160. – №. 2. – P. 182-193.

ПОВЕРХНОСТНОЕ НАТЯЖЕНИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛИПИДНЫХ СИСТЕМ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Милаёва И.В.¹, Зайцев И.С.¹, Бондаренко В.Д.¹, Дьякова Е.Д.¹, Резванцева Я.В.¹,
Савина А.А.², Зайцев С.Ю.²

¹ *Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
РАН, Москва, РФ*

117997, г. Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

² *ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста, Московская обл., г.о. Подольск, п. Дубровицы, РФ
142132, Московская область, Городской округ Подольск, посёлок Дубровицы, дом 60
ira-gurievich@list.ru*

В последние годы большое внимание уделяется исследованию свойств наночастиц металлов, их использованию для профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний [1]. Особый интерес представляет исследование свойств частиц серебра, их взаимодействие с моделями биологических мембран на основе природных фосфолипидов и холестерина, в том числе исследование поверхностно-активных свойств таких систем [2].

В представленной работе наночастицы серебра (далее – Ag), полученные цитратным методом [1], добавляли в различных соотношениях к коллоидным растворам фосфатидилхолина (далее – яФХ), выделенного из яичного желтка, в присутствии холестерина (далее – Хол). Измерение поверхностного натяжения (далее – ПН) полученных систем проводили методом максимального давления в пузырьке при времени существования поверхности до 10 с. Равновесное поверхностное натяжение (далее – рПН) определяли расчётным методом [3]. Размеры частиц в полученных коллоидных растворах определяли методом динамического светорассеяния.

Значения рПН коллоидных растворов яФХ в используемых концентрациях изменялись в пределах 72,4-70,5 мН/м. При добавлении холестерина рПН систем снижалось в соотношении яФХ/Хол= 14:1 до 68,0 мН/м. Добавление Хол на неравновесное ПН систем при малых временах жизни пузырька оказывало меньшее влияние. При добавлении к коллоидным растворам липидов небольшого количества наночастиц серебра ПН при коротких временах существования поверхности изменялось незначительно, в пределах ошибки измерений, а рПН повышалось до 72 мН/м. Постепенное увеличение концентрации серебра приводило к плавному снижению ПН при всех временах существования поверхности. Следует отметить, что добавление Ag к коллоидным растворам липидов приводит к постепенному уменьшению размеров частиц в растворах.

Таким образом, добавление наночастиц Ag к смеси фосфотидилхолина с холестерином приводит к первоначальному повышению рПН с последующим постепенным уменьшением ПН при всех временах существования поверхности, а также уменьшению размеров частиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сосенкова Л. С., Егорова Е. М. *Журнал физической химии*, **2011**, 85, 317-326.
2. Оленин А. Ю. и др. *Коллоидный журнал*, **2008**, 70, 78-84.
3. Зайцев С. Ю. и др. *Современная ветеринарная медицина*, **2011**, №. 5, 36-39.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 19-03-00717.

ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЙ ТОКСИЧНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ ФОСФОРА ПРИ ПОМОЩИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Миндубаев А.З.¹, Бабынин Э.В.³, Бадеева Е.К.², Волошина А.Д.², Минзанова С.Т.²,
Акосах Й.А.³

¹ Институт энергетики и перспективных технологий ФИЦ Казанского научного центра РАН.

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
Казань, Россия. ³ ГАОУ ВПО Казанский (Приволжский) федеральный университет,

Казань, Россия.

mindubaev-az@yandex.ru ; a.mindubaev@knc.ru

Получены культуры микроорганизмов (рис.1), превращающие ряд токсичных соединений фосфора в фосфат, безвредный для окружающей среды. Предлагаемый нами метод [1-5] позволит производить очистку сточных вод предприятий и загрязненных территорий.



Рисунок. 1 Устойчивые грибы *Aspergillus niger* в культуральной среде с 0.05% белого фосфора: наблюдался рост 11 крупных спорообразующих колоний, через шесть суток после посева.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миндубаев А.З., Акосах Й.А., Алимова Ф.К., Афордоаньи Д.М., Болормаа Ч., Кагиров Р.М., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Яхваров Д.Г. О разложении белого фосфора осадком сточных вод. *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. Науки*, **2011**, 153, № 2, 110-119.
2. Миндубаев А.З., Волошина А.Д., Бабынин Э.В., Бадеева Е.К., Хаяров Х.Р., Минзанова С.Т., Яхваров Д.Г. *Экология и промышленность России*, **2018**, 22, № 1, 33-37.
3. Mindubaev A.Z., Babynin E.V., Voloshina A.D., Saparmyradov K.A., Akosah Y.A., Badeeva E.K., Minzanova S.T., Mironova L.G. *News of NAS RK. Series of geology and technical sciences*, **2019**, 5, 437, 122-128.
4. Mindubaev A.Z., Kuznetsova S.V., Evtuyugin V.G., Daminova A.G., Grigoryeva T.V., Romanova Y.D., Romanova V.A., Babaev V.M., Buzyurova D.N., Babynin E.V., Badeeva E.K., Minzanova S.T., Mironova L.G. *Applied Biochemistry and Microbiology*, **2020**, 56, 2, 194-201.
5. Миндубаев А.З., Алимова Ф.К., Волошина А.Д., Горбачук Е.В., Кулик Н.В., Минзанова С.Т., Тухбатова Р.И., Яхваров Д.Г. Способ детоксикации белого фосфора с применением штамма микроорганизмов *Trichoderma asperellum* ВКПМ F-1087 // Патент на изобретение № 2603259 от 1.11.2016. Бюл. 33. Дата приоритета 28. 07. 2015 г. Регистрационный номер 2015131380 (048333). Решение о выдаче патента от 29. 08. **2016** г.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 14-08-31091 мол_а.

БИОСОВМЕСТИМЫЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ ГЕЛИ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ ХИТОЗАНА

Миргалеев Г.М., Шилова С.В., Третьякова А.Я., Барабанов В.П.

Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия

*420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68
kombat9713@mail.ru*

Актуальной задачей современности является получение новых полифункциональных вспомогательных веществ в фармакологии, примером которых являются гели на основе биополиэлектролитных комплексов. Наряду с биополимерами, в качестве вспомогательных веществ широко применяют одно- и многоатомные спирты. Спирты используются также в целях регулирования структурно-реологических свойств при получении гелей, определяющих скорость и степень всасывания лекарственных препаратов.

Цель работы заключалась в изучении закономерностей комплексообразования хитозана с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) в водно-этанольных растворителях. В работе использовали образцы ХТЗ с $M = 3.8 \times 10^4$, степенью деацетилирования 80% (ЗАО «Биопрогресс», г. Щелково) и высокомолекулярной Na-КМЦ с $M = 1.2 \times 10^6$, степенью замещения 0.8%, («Panreac», E.U., Barcelona). Получение комплексов проводили путем смешивания растворов ХТЗ с концентрацией 0.01 осн-моль/л в 0.1 М растворе HCl с водным раствором Na-КМЦ с концентрацией 0.01 осново-моль/л в различных объемных соотношениях. Для проведения исследования применяли методы кондуктометрии, динамического светорассеяния и зондовой флуоресцентной спектроскопии. Образование ПЭК подтверждали методом ИК Фурье-спектроскопии.

Показано, что в смешанных водных растворах ХТЗ и Na-КМЦ с соотношением мольных концентраций $[Na-КМЦ]:[ХТЗ] = 7$ и выше формируется нерастворимый в воде ПЭК в виде геля белого цвета. Комплекс состава $[Na-КМЦ]:[ХТЗ] = 7$ имеет также максимальную массу и диаметр частиц. При переходе от водного к водно-этанольным растворителям (10 ÷ 50 об. % этанола) отмечается сдвиг начала образования ПЭК в виде геля в сторону меньших концентраций Na-КМЦ. С ростом содержания этанола в растворителе до 50 об. % наблюдается ослабление интенсивности электростатических взаимодействий противоположно заряженных групп полиэлектролитов ХТЗ и Na-КМЦ и, как следствие, снижение комплексообразующей способности полимеров.

Важнейшей характеристикой гелевых систем является их вязкость. Анализ реологических кривых показал, что системы относятся к неньютоновским жидкостям, для которых характерно падение вязкости с ростом скорости сдвига. Гель-образующий высокомолекулярный полимер Na-КМЦ закономерно обладает самой высокой вязкостью при исследованных скоростях сдвига по сравнению с системами, содержащими ПЭК. Введение добавок этанола до 50 об. % приводит к снижению вязкости комплексов ХТЗ–Na-КМЦ.

Таким образом, изменение полярности растворителя путем введения в водный раствор добавок этанола можно рассматривать как средство управления интенсивностью комплексообразования биосовместимых полиэлектролитов и регулирования реологических свойств гелей, полученных на их основе.

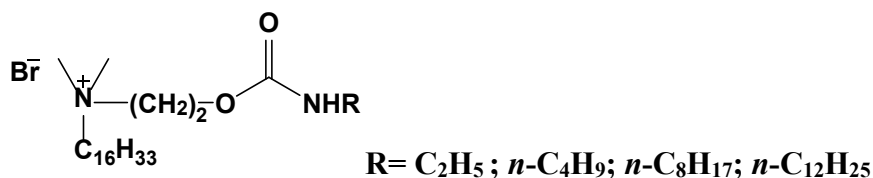
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 18-03-00099.

КАРБАМАТСОДЕРЖАЩИЕ ПАВ В КАЧЕСТВЕ АДЬЮВАНТОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПЕСТИЦИДНЫХ КОМПОЗИЦИЙ

Миргородская А.Б., Кушназарова Р.А., Лукашенко С.С., Волошина А.Д., Ленина О.А.,
Петров К.А., Захарова Л.Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный
центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
mirgoralla@mail.ru*

Поверхностно-активные вещества находят широкое применение в медицине, фармакологии и сельском хозяйстве в качестве адьювантов, позволяющих изменять биологическую активность и модифицировать физико-химические свойства лекарств или агрохимикатов. Адьюванты увеличивают биодоступность и степень транслокации действующих веществ, повышают их эффективность за счет улучшения смачивания обрабатываемых поверхностей, а также облегчают их проникновение через биомембраны. В настоящей работе в качестве адьювантов испытан ряд гексадециламмониевых ПАВ, содержащих карбаматный фрагмент в головной группе:



На примере гидрофобных противовоспалительных препаратов индометаксин, мелоксикам, а также пестицидов клопиралид и карбендазим продемонстрировано высокое солюбилизационное действие исследуемых карбаматных ПАВ. Оценена их способность снижать поверхностное натяжение на границе вода/воздух и увеличивать эффективность смачивания различных поверхностей. Методами проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии показана способность карбамат-содержащих ПАВ проникать через клеточные мембраны, доставляя гидрофобные препараты в клетку (Chang liver). С помощью УФ-спектроскопии оценена концентрация клопиралида в растении при его обработке пестицидной композицией, содержащей в своем составе 0.5-1% вес. карбаматного ПАВ. Оценка стабильности исследуемых ПАВ в условиях варьирования pH (*in vitro*) показала, что они начинают гидролизироваться при pH более 11. Методом «закрытых бутылей» (closed-bottle test) с использованием ила городских очистных сооружений в качестве источника микроорганизмов для соединения с бутильным заместителем в карбаматном фрагменте показано, что это соединение относится к классу быстро биodeградирующихся.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №19-73-30012).

СИНТЕЗ РЯДА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПИЛЛАР[5]АРЕНОВ, СОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Назарова А.А., Шурпик Д.Н., Падня П.Л., Стойков И.И.

*Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский федеральный университет,
Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18.
anas7tasia@gmail.com*

Синтетические рецепторы на основе пептидов и пептидомиметиков получили широкое распространение в последние десятилетия. В настоящее время описаны селективные синтетические рецепторы, широко применяющиеся в различных областях жизни, таких как сельское хозяйство, фармацевтическая и пищевая химия, медицина, биология и т.д. Среди представленных на сегодняшний день в литературе молекулярных структур, способных к узнаванию целевых аналитов, наиболее удобными синтетическими «платформами» для разработки биомиметических систем являются макроциклические соединения. Макроциклические пептидомиметики представляют значительный интерес для медицинской и супрамолекулярной химии, поскольку позволяют решить ряд проблем, характерных для природных пептидов.

Начиная с 2008 года, объектом активного изучения стал новый класс супрамолекулярных «хозяев» - пиллар[*n*]арены, которые были открыты группой Огоши. Данный класс синтетически доступных *n*-циклофанов был получен с высоким выходом конденсацией 1,4-диалкоксибензола и параформа.

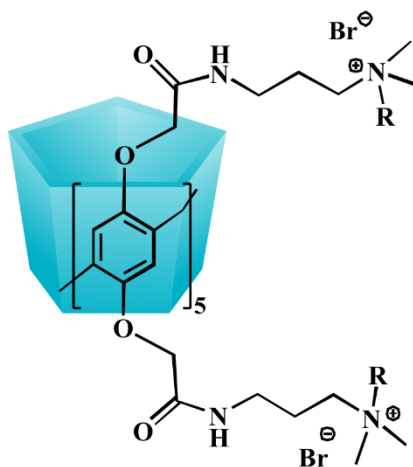


Рис. 1. Схематичное изображение пиллар[5]аренов, содержащих аминокислотные фрагменты.

Таким образом, в рамках исследовательской работы был синтезирован ряд новых водорастворимых пиллар[5]аренов, содержащих аминокислотные фрагменты. Структура полученных соединений подтверждена комплексом физических методов ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, ИК спектроскопией, масс-спектрометрией (ESI), а состав - элементным анализом.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № 0671-2020-0063).

СИНТЕЗ НОВЫХ МОНОФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ ПИЛЛАР[5]АРЕНОВ, СОДЕРЖАЩИХ АМИДНЫЕ, КАРБОКСИЛЬНЫЕ И ГИДРОКСИЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Назарова А.А., Якимова Л.С., Стойков И.И.

*Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский федеральный университет,
Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18.
anas7tasia@gmail.com*

Молекулярные пористые материалы являются предметом интенсивных исследований благодаря их потенциальному применению для распознавания, разделения и хранения молекул, в том числе и биополимеров. Большинство синтетических материалов, которые демонстрируют молекулярную пористость, состоят из одно-, двух- или трехмерных сеток. Однако дискретные молекулы имеют тенденцию эффективно упаковываться в твердом состоянии, что приводит к непористым материалам и существенно усложняет возможность использования таких структур при распознавании и хранении молекул.

Благодаря наличию полости макроциклические соединения, являются многообещающими кандидатами для создания молекулярных пористых материалов следующего поколения. Созданные на основе макроциклических платформ микропористые материалы представляют интерес, поскольку размеры пор сопоставимы с небольшими молекулами или органическими фрагментами биополимеров (алкильные заместители), и микропоры могут взаимодействовать с молекулами или фрагментами молекул определенным, а иногда и кооперативным образом.

Весьма привлекательным представляется использование монофункционализированных пиллар[5]аренов для создания твердых липидных наночастиц с пористой поверхностью. Дизайн подобных систем позволит использовать их в биомедицинской диагностике, генной терапии (невирусные векторы) и системах адресной доставки.

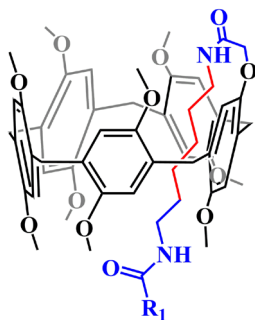


Рис. 1. Схематичное изображение монозамещенного пиллар[5]арена, содержащего амидные, карбоксильные и гидроксильные фрагменты.

В рамках исследовательской работы был синтезирован ряд новых монозамещенных пиллар[5]аренов, содержащих одновременно амидные, карбоксильные и гидроксильные фрагменты. Структура полученных соединений подтверждена комплексом физических методов ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК спектроскопией, масс-спектрометрией (MALDI), а состав - элементным анализом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №20-03-00816 а).

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ α - ХИМОТРИПСИНА НА ОСНОВЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Падня П.Л., Терентьева О.С., Шиабиев И.Э., Мостовая О.А., Стойков И.И.

Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18
padnya.ksu@gmail.com

Модуляция каталитической активности ферментов широко используется в различных областях человеческой деятельности, таких как медицина, сельское хозяйство и пищевая промышленность. Как правило, ингибиторы синтетических ферментов, предназначенные для медицинских применений, должны соответствовать определенным требованиям помимо отсутствия токсичности, такими как низкий молекулярный вес, строго определенный гидрофобно-гидрофильный баланс, а также небольшое количество донорных и акцепторных групп водородных связей. Однако, учитывая ингибиторы для немедицинских применений, ряд ограничений может быть уменьшен, где нетоксичность является основным требованием.

Сериновые протеазы представляют собой интересные мишени для распознавания поверхности белка из-за их важной роли в биологической и медицинской химии. Практически у каждой протеазы имеется специфичный ингибитор, в основе действия которого – перекрывание белками или малыми молекулами активных центров протеазы (обычно это производные аминокислот). Химотрипсин является протеазой, катализирующей расщепление пептидных связей, и одним из наиболее исследованных ферментов.

В настоящее время поиск ингибиторов ферментов является актуальной задачей. В качестве модуляторов активности α -химотрипсина перспективны могут быть производные тиакаликс[4]арена, являющегося близким аналогом классического каликсарена. Особый интерес к нему обусловлен легкостью функционализации тиакаликсареновой платформы, её нетоксичностью, а также доступностью различных конфигурационных изомеров с заданным в пространстве расположением центров связывания. Основные критерии, которые предъявляются к синтетическим ингибиторам, это: 1) хорошая растворимость в воде; 2) наличие в структуре остатков ароматических аминокислот (фенилаланин, триптофан, тирозин).

Были синтезированы с высокими выходами производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие по нижнему ободу фрагменты триптофана, тирозина и фенилаланина в конфигурации *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Агрегационные свойства синтезированных макроциклов исследованы методом динамического рассеяния света. Была изучена способность связывать фермент, а также способность модулировать его каталитическую активность производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурации *конус*.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - кандидатов наук (МК-12.2020.3, НШ-2499.2020.3).

ЧАСТИЦЫ ФОСФАТА КАЛЬЦИЯ, ПОКРЫТЫЕ ХИТОЗАНОМ, ДЛЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛАТА

Попова Е.В., Тихомирова В.Е., Кост О.А.

*Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
popova.ekaterina1995@gmail.com*

Для лечения заболеваний, затрагивающих внутренние области глаза, обычно применяют лекарственные препараты в форме растворов. При этом за счёт барьера слёзной плёнки и роговицы, а также смыва лекарственного вещества слезой, внутрь глаза проникает только 5-10% лекарственного средства. Увеличения эффективности лекарственных средств можно добиться с помощью повышения концентрации препаратов в растворе, однако это способно вызвать аллергическую реакцию, а также увеличивает цену препарата. Существуют другие методы безоперационного лечения глазных заболеваний – введение препаратов непосредственно внутрь глаза с помощью инъекций или имплантатов, однако они связаны с риском возникновения внутриглазной инфекции, развития катаракты и отслоения сетчатки. Наиболее перспективным в лечении глазных заболеваний является разработка коллоидных систем, содержащих частицы различной природы в качестве носителей лекарственных препаратов.

Способность частиц проникать через барьер роговицы определяется их размером и поверхностным зарядом. Поскольку слой муцина, покрывающий роговицу, имеет отрицательный заряд, можно увеличить сродство частиц к роговице, покрывая их положительно заряженным полисахаридом хитозаном.

Цель настоящей работы – получение и характеристика частиц на основе фосфата кальция, содержащих лекарственный препарат и покрытых хитозаном. В качестве лекарственного препарата выбран ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприлат, поскольку инстилляцией эналаприлата в глаз в виде раствора приводят к снижению внутриглазного давления и улучшению гидродинамики глаза.

В результате были оптимизированы условия получения кальций-фосфатных частиц: концентрация исходных солей, концентрация стабилизирующего агента, рН системы, мощность и время ультразвукового воздействия. Получены частицы с гидродинамическим диаметром 100 нм и с поверхностным зарядом -27 мВ, состоящие из аморфизованного гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Подобраны условия покрытия кальций-фосфатных частиц двумя видами хитозана. Частицы с включенным эналаприлатом и покрытые 5 кДа хитозаном характеризовались диаметром 180 нм и зарядом поверхности +7 мВ, а покрытые гликоль-хитозаном 72 кДа – 260 нм и +16 мВ. Процент включения лекарственного препарата составил около 70%. Показано, что покрытые двумя видами хитозана частицы стабильны при хранении в растворе при 4°C по крайней мере в течение месяца. В экспериментах *in vivo* было продемонстрировано более эффективное снижение внутриглазного давления при введении эналаприлата в составе частиц по сравнению с водным раствором.

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЛАНИНА ЛИШАЙНИКОВ В КАЧЕСТВЕ ДОСТУПНОГО БИОМАТЕРИАЛА

Рассабина А.Е., Гурьянов О.П., Минибаева Ф.В.

*Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия
AERassabina@yandex.ru*

В настоящее время с развитием биоинженерии растет интерес к природным биоматериалам. Создание и конструирование полупроводников, биосенсоров и фотопротекторов требует получения и изучения новых веществ со стабильными химическими, биологическими и механическими свойствами. Таким веществом может служить темный пигмент меланин. Меланин представляет собой высокомолекулярный полимер, образующийся в результате окисления фенольных и пирокатехольных соединений [1, 2]. Этот полимер имеет противоречивую нерегулярную молекулярную структуру, зависящую от условий полимеризации, и поэтому способен к модификации [3]. Меланин встречается в живых организмах, а также может быть синтезирован химическим путем. Меланин поглощает свет в широком диапазоне спектра, проявляет антиоксидантную, антибактериальную, сорбционную и фотопротекторную активность.

Перспективным представляется создание наночастиц на основе меланина, выделенного из «экстремофильных» лишайников. Идентификация меланинов лишайников методом рентгенофлуоресцентного анализа позволила выявить процентное соотношение элементов Н, С, N и определить тип меланина как эу- и DHN-меланин. С помощью методов ИК- и УФ- спектроскопии установлены основные функциональные группы и подтверждены фотопротекторные свойства этого полимера. Методом фотон-корреляционной спектроскопии (ФКС) определены размеры частиц меланина лишайника. Установлено, что частицы меланина имеют в среднем гидродинамический радиус 120-200 нм. Обнаруженные нами свойства меланинов лишайников указывают на возможность их использования для создания наночастиц с целью дальнейшего применения в области биоинженерии, оптоэлектронных технологий, медицины.

Работа поддержана грантом РФФИ (№ 18-14-00198) и грантом РФФИ «Аспиранты» (№ 20-34-90044).

ЛИТЕРАТУРА

1. Solano F. *New J. Sci.*, **2014**, 2014, 1–28.
2. Liu Y., Simon J.D. *Pigment Cell Research*, **2003**, 16, 72-80.
3. Huang L., Liu M., Huang H., Wen Y., Zhang X., Wei Y. *Biomacromolecules*, **2018**, 19, 1858-1868.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ НА МЕХАНИЗМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ

Скuredина А.А., Тычинина А.С., Голышев С.А., Белогурова Н.Г., Кудряшова Е.В.

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
anna.skuredina@yandex.ru

Для улучшения физико-химических свойств лекарственных препаратов с невысокой биодоступностью и низкой растворимостью используются различные носители биологически активных веществ. Семейство циклодекстринов и их производные, в том числе олигомеры и полимеры на их основе, привлекают особое внимание, поскольку позволяют регулировать различные физико-химические свойства лекарственных молекул за счет формирования комплексов носитель-препарат [1-3]. Так, полимеры на основе циклодекстринов позволяют придать системе свойство замедленного высвобождения, которое впоследствии может приводить к пролонгированному антибактериальному действию.

В работе исследовано влияние физико-химических свойств полимеров на основе производных β -циклодекстринов (размеры, степень полимеризации, ζ -потенциал) на антибактериальное действие препарата моксифлоксацина (МФ) по отношению к двум штаммам *Escherichia coli*, различающихся морфологией поверхности: один штамм имеет на поверхности белковые выросты фимбрии, другой их лишен. Установлено, что незагруженные полимеры не оказывают влияния на размножение бактериальных клеток вне зависимости от своих физико-химических свойств. Напротив, МФ способствует снижению количества колониеобразующих единиц в течение первых трех дней эксперимента, далее (4-7 дни эксперимента) наблюдается рост клеточной культуры.

Антибактериальное действие комплексов МФ с полимерами сравнимо с действием свободного лекарства в течение первых 3 дней. Однако на протяжении 4-7 дней комплекс МФ с полимерным ЦД с отрицательным ζ -потенциалом и $K_{\text{дис}} \sim 10^{-6}$ М демонстрирует более выраженную антибактериальную активность по сравнению с МФ: для образца число колониеобразующих единиц составляет $10 \pm 7\%$ относительно контроля на 7-й день эксперимента, что указывает на пролонгированное антибактериальное действие образца. При этом комплекс МФ с полимером с положительным ζ -потенциалом и $K_{\text{дис}} \sim 10^{-4}$ М показывает аналогичные результаты, что и свободный МФ. Возможно, низкая антибактериальная активность данного комплекса обусловлена его быстрой диссоциацией и последующей биодegradацией МФ.

Исследование ультраструктуры бактериальных клеток во время эксперимента не выявило значимых отличий в морфологии бактериальной клеточной стенки или цитоплазмы клеток, что свидетельствует о том, что носители на основе β -циклодекстринов не изменяют механизм антибактериального действия МФ (пассивная диффузия внутрь клетки). Таким образом, усиление антибактериальной активности лекарства при использовании носителя, по-видимому, обусловлена адсорбцией частиц на поверхности клеток, что приводит к высокой локальной концентрации МФ и гибели микроорганизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qian L, Guanb Y., Xiao H. *Internat. J. Pharm.*, **2008**, 357, 244–251.
2. García-Padial M., Martínez-Ohárriz M. C., Isasi J. R., Zornoza A. *J. Agric. Food. Chem.*, **2017**, 65, 4905-4910.
3. Skuredina A. A., Le-Deygen I. M., Kudryashova, E. V. *Colloid J.*, **2018**, 80, 312-319.

РАЗРАБОТКА МИКРОЭМУЛЬСИЙ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Тихонова Т. В., Санникова Е. И., Кривощепов А. Ф.

*Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия
125480, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20.
gluktv@mail.ru*

Одной из тенденций фармацевтической отрасли на сегодняшний день является создание новых лекарственных форм, позволяющих увеличить биодоступность активных субстанций при одновременном снижении концентрации действующего вещества. К таким составам можно отнести микроэмульсии, посредством которых возможна доставка в организм как гидрофильных, так и гидрофобных ингредиентов. Трансдермальный путь введения лекарственных веществ на базе микроэмульсий можно по праву считать одним из перспективных неинвазивных методов доставки [1-4].

Целью работы являлась разработка микроэмульсий на базе бинарных смесей неионогенных поверхностно-активных веществ.

В качестве объектов исследования в работе использовали полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат (Твин 20), ПЭГ-6 каприлик/каприк глицерид, полиглицерил-6-диолеат.

По данным измерений межфазного натяжения на границе раздела вода/парафиновое масло получены изотермы поверхностного натяжения неионных ПАВ и их смесей, определены их ККМ и поверхностная активность. Из данных ККМ смесевых растворов рассчитаны значения параметров взаимодействия β^m в мицеллах, послужившие основой выбора оптимального соотношения и типа ПАВ для синтеза микроэмульсий.

На базе установленных коллоидно-химических свойств ПАВ синтезированы микроэмульсии вода/ПО+Tween 20/ММ и вода/ПО+ПЭГ-6ККГ/ММ, диаметр капель которых не превышает 100 нм. Для усиления проницаемости в конечную рецептуру вводили усилитель проницаемости – транскутол (моноэтиловый эфир диэтиленгликоля).

Методом поляризационной оптической микроскопии показано, что полученные системы не имеют жидкокристаллической структуры и по совокупности с другими результатами могут быть отнесены к микроэмульсиям. Полученные результаты работы послужат основой для разработки лекарственной формы для трансдермального переноса гидрофильных субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Yehia, R. M. Hathout, D. A. Attia, M. M. Elmazar, N. D. Mortada. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2017**, 155, 512-521
2. T. Shukla, N. Upmanyu, M. Agrawal, Sw. Saraf, Sh. Saraf, A. Aleksander. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2018**, 108, 1477-1494.
3. F. R. Ali, M. H. Shoaib, R. I. Yousuf, et al. *Biomed. Res. Int.*, **2017**, 2017, 1-15.
4. P.G. Ferreira, L. Noronha, R. Teixeira, I. Vieira et. al. *J. of Pharm. Sci.*, **2020**, 109, 1026-1034.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА С ЛИПОСОМАЛЬНОЙ МЕМБРАНОЙ

Тычина А.С., Скурдина А.А., Ле-Деген И.М., Кудряшова Е.В.

*Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва 119991, Россия,
г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
Tuchinina.a@yandex.ru*

На сегодняшний день для улучшения эффективности действия лекарственных средств широко используются производные циклодекстринов (ЦД) в качестве носителей лекарств [1]. Однако до конца не изучен механизм взаимодействия производных ЦД с мембраной клетки, а также влияние данных олигосахаридов на состояние бислоя [2].

В работе был изучен механизм взаимодействия ЦД с липосомами - модельными мембранами, которые по своему липидному составу сходны с плазматической мембраной клеток живых организмов. С помощью метода ИК-спектроскопии Фурье было установлено, что ЦД сорбируется на поверхности липосом, состоящих из дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC) и кардиолипина (CL) (80%:20% масс.). Механизм данного взаимодействия основан на образовании водородных связей между фосфатными группами липидов и гидроксильными группами ЦД.

Для исследования взаимодействия лекарственной молекулы левофлоксацина (ЛВ) с поверхностью липосом и влияния производных ЦД на данное взаимодействие был использован метод спектроскопии кругового дихроизма. Было установлено, что добавление ЛВ к раствору незагруженных липосом приводит к адсорбции лекарства на поверхность липосомы, по-видимому, за счет образования электростатических взаимодействий между отрицательно заряженными фосфатными группами липидов и положительно заряженным атомом азота в гетероцикле ЛВ. Образование комплексов ЛВ с различными производными ЦД (метил-, гидроксипропил- и сульфобутиловый эфир- ЦД) приводит к значительному усилению взаимодействия ЛВ с бислоем, возможно, за счет дополнительной адсорбции ЦД на липосомах. Важно отметить, что данный эффект наиболее ярко выражен у производного ЦД с гидроксипропильным заместителем, что может быть обусловлено наличием в олигосахариде большого количества гидроксильных групп, которые могут образовывать водородные связи с фосфатными группами липидов. Интересно отметить, что усиление взаимодействия ЛВ с бислоем наблюдается и для комплекса с производным ЦД с отрицательно заряженным заместителем (сульфобутиловый эфир-ЦД), однако в меньшей степени. Таким образом, образование комплексов лекарственной молекулы с ЦД приводит к усилению взаимодействия лекарства с бислоем, что может способствовать увеличению его биодоступности.

Литература

1. Chadha R., Kashid N., Saini A. *J. Sci. Ind. Res. (India)*, **2004**, 63, 211–229.
2. Hammoud Z., Khreich N., Auezova L. *International Journal of Pharmaceutics*, **2019**, 564, 59-67.

СИНТЕЗ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 1,2,3-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ НА ОСНОВЕ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА

Хабибулина Л.Р., Стробыкина И.Ю., Васильева Л.А., Гарифуллин Б.Ф.,
Семенов В.Э., Захарова Л.Я.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Россия, Республика Татарстан, 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д.

8

leysanchick@gmail.com

Эффективной стратегией противоопухолевой терапии является доставка иницирующих апоптоз лекарственных агентов непосредственно в митохондрию [1]. Одним из перспективных способов доставки лекарственных веществ в органы и ткани являются липосомы [2]. Декорирование липосом солями трифенилфосфония облегчает их проникновение через внутреннюю мембрану митохондрий благодаря отрицательному мембранному потенциалу и градиенту pH [3].

В данной работе из 1,2,3-триазолсодержащего нуклеозидного аналога **1** на основе 6-метилурацила были получены трифенилфосфониевые соли **2** и **3** (Схема 1).

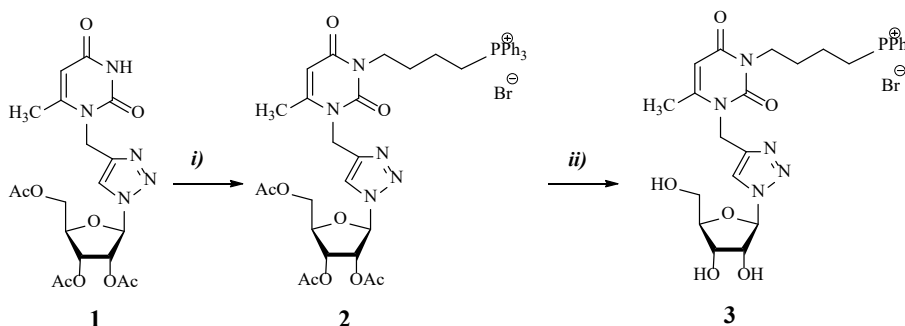


Схема 1 - Синтез трифенилфосфониевых конъюгатов:

i) (4-бромобутил)-трифенилфосфоний бромид, K_2CO_3 , ДМФ, 40°C, 2 ч, ii) MeONa, MeOH

Для синтезированных новых фосфониевых солей была исследована способность к встраиванию в липосомы на основе двух типов липидов методом динамического и электрофоретического рассеяния света. Попытка декорирования липосом фосфониевой солью с бутильным спейсером значительных изменений в значении дзета-потенциала поверхности наноконтейнера не выявила. Это может свидетельствовать о том, что данная фосфониевая соль либо не встраивается в липидный бислой по причине низкой липофильности, либо не оказывает влияние на значение дзета-потенциала вследствие недостаточной концентрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Surova, O.; Zhivotovsky, V. *Oncogene*, **2013**, 32, 3789–3797.
2. Швец В.И., Каплун А.П., Краснопольский Ю.М., Степанов А.Е., Чехонин В.П. *Рос. нанотехнологии*. **2008**, 3 (11), 52–67.
3. Ross, M. F.; Kelso, G. F.; Blaikie, F. H.; James, A. M.; Cochemé, H. M.; Filipovska, A.; Ros, T. D.; Hurd, T. R.; Smith, R. A. J.; Murphy, M. P. *Biochemistry (Moscow)* **2005**, 70, 222–230.

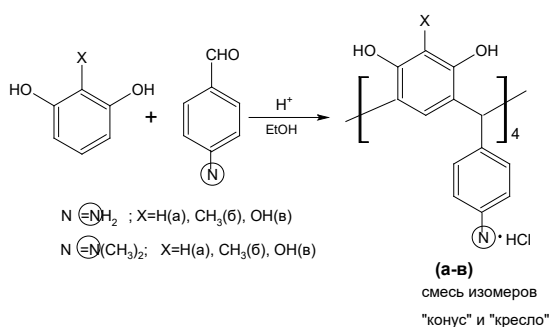
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 19-13-00003).

ИЗБИРАТЕЛЬНЫЙ СИНТЕЗ КОНФОРМЕРОВ КАЛИКС [4]РЕЗОРЦИНА НЕСУЩЕГО 4-АММОНИОФЕНИЛЬНЫЙ РАДИКАЛ ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ МОЛЕКУЛЫ. МНОГОФАКТОРНОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ

Шаталова Н.И., Парфенова А.Г., Бакеева Р.Ф., Сопин В.Ф., Гаврилова Е.Л.

ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Казань, Россия
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68.
Gavrilova_elena@mail.ru

Одной из бурно развивающихся областей химии макроциклических соединений является химия каликс[4]резорцинов – макроциклических тетрамеров, которые отличаются простотой получения и возможностью дальнейшей функционализации. Особый интерес представляют собой азотсодержащие каликс[4]резорцины, в частности аминосодержащие. Эти соединения могут быть базовыми (за счет участия аминогрупп) в синтезе новых типов кавитандов, контейнерных соединений и нанотрубок. Ранее нами был получен новый тип каликс[4]резорцинов реакцией кислотно – катализируемой конденсации резорцина и его производных с *n*-аминобензальдегидами [1], которая приводит к образованию смеси стереоизомеров – *csc* и *ctt* реализующихся в конформации “конус” и “кресло” соответственно.



Различить конформеры можно по соответствующим сигналам в ЯМР¹H спектрах - резонансные сигналы конформационно зависимых протонов (*o*- и *m*- протоны резорцинольного кольца, метиновый протон) проявляются в разных областях.

С целью оптимизации выхода того или иного конформера была применена методология поверхности отклика (Дизайн Бокса-Бенкена). Для расчета использовались данные экспериментов, в которых варьировались температура, время реакции и мольное соотношение катализатора (HCl) к реагентам реакционной смеси. Соотношение конформеров рассчитывалось исходя из анализа ЯМР¹H спектров продуктов выделенных из реакционной смеси сразу после охлаждения без длительного высаживания из раствора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаталова Н.И., Гаврилова Е.Л., Наумова А.А., Бурилов А.Р., Фосс Л.Е., Пудовик М.А., Красильникова Е.А., Коновалов А.И. *Ж. общ. химии*, **2005**, *8*, 1398-1399.

СТРУКТУРА И КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ ЛИЗОЦИМА С ПЛЮРОНИКАМИ P123, L121 и F127

Шнитко А.В.¹, Чернышева М.Г.¹, Бадун Г.А.¹, Ксенофонтов А.Л.², Арутюнян А.М.²,
Петухов М. В.³, Смирнов С.А.¹, Левашов П.А.¹

¹Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1

²НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991

³Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ «Кристаллография и
фотоника» Российской академии наук, Москва 119333
alshnit@mail.ru

Триблок-сополимеры этиленгликоля (EO) и пропиленгликоля (PO) состава $EO_aPO_bEO_a$, известные как плуроники, используются в медицине и фармакологии в качестве носителей для доставки лекарственных средств, модификаторов поверхностей для предотвращения адсорбции белков и модификаторы биологического ответа. Механизм взаимодействия плуроников с биологическими клетками носит сложный характер и включает взаимодействие с белками на поверхностях клеточных и митохондриальных мембран. При этом, влияние плуроников на структурные и ферментативные свойства белков остаётся не до конца исследованным.

В работе приведены результаты исследования взаимодействия с лизоцимом плуроников L121 ($a = 5$, $b = 68$), P123 ($a = 20$, $b = 70$) и F127 ($a = 100$, $b = 65$) и полиоксиэтиленлаурилового эфира состава $C_{12}H_{25}O(CH_2CH_2O)_{23}H$ – Бридж-35. Основным методом исследования был метод тритиевого зонда, включающий: получение меченных тритием соединений; их выделение и очистку; изучение взаимодействия лизоцима с плурониками по распределению трития по аминокислотным остаткам белка; использование меченых соединений для изучения их взаимного влияния на границе раздела фаз. Кроме того, в работе были использованы тензиометрический метод, различные методы молекулярной спектроскопии (УФ- и флуоресцентная микроскопия, спектроскопия КД, SAXS) и измерение ферментативной активности.

Использование меченных тритием соединений и метода жидкостной сцинтилляционной спектрометрии показало, что на границе водный раствор/воздух и водный раствор/органическая жидкость и в объёме водного раствора происходит формирование устойчивых комплексов лизоцима с исследуемыми ПАВ, образование таких комплексов не приводит к изменениям во вторичной структуре белка, но вызывает изменение его ферментативных свойств.

Плюроники и Бридж-35 уменьшают бактериолитическую активность лизоцима по отношению к *Micrococcus luteus*. Ферментативная активность снижается уменьшением длины этиленоксидной части блок-сополимера. При изучении каталитических характеристик лизоцима в присутствии плуроника P123 показано отклонение от кинетики Михаэлиса–Ментен. Подобное отклонение может быть объяснено появлением в системе различающихся по структуре и каталитическим свойствам комплексов состава лизоцим-плуроник-субстрат, соотношение которых определяется концентрацией субстрата.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (18-33-20147-мол_а_вед).

НАНОЧАСТИЦЫ Ag-AgCl, СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ КОНЬЮГАТОМ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНАРЕН-МПЭГ: СИНТЕЗ, АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И ФОТОДИНАМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Шуматбаева А.М.^{1,3}, Морозова Ю.Э.¹, Шалаева Я.В.¹, Сайфина А.Ф.¹, Губайдуллин А.Т.¹, Сякаев В.В.¹, Сапунова А.С.¹, Волошина А.Д.¹, Низамеев И.Р.², Кадиров М.К.¹, Булыгина К.С.¹, Бабаев В.М.¹, Антипин И.С.³

¹*Институт Органической и Физической химии, ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г.Казань, ул. Арбузова, д. 8.*

²*Казанский Национальный Исследовательский Технический Университет им. А.Н. Туполева – КАИ, Казань, Россия
420111, Россия, г. Казань, ул. К.Маркса, д.10*

³*Казанский федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18
alinaermakova135@gmail.com*

Антибактериальное действие антибиотиков осуществляется по различным механизмам, однако со временем бактерии приобретают устойчивость к ним. Таким образом, разработка новых противомикробных агентов с разным механизмом действия является важной и необходимой задачей.

НЧ серебра - одни из самых привлекательных неорганических материалов. Помимо уникальных электронных, оптических и физико-химических свойств, НЧ Ag характеризуются большой площадью поверхности, что обуславливает их широкий спектр действия против бактерий, грибов и вирусов. Антимикробные свойства НЧ Ag связаны с высвобождением и токсическим действием Ag^+ и специфическими эффектами наносеребра. Кроме того, НЧ Ag могут служить наноносителями лекарственных средств, что приводит к синергетическому усилению антимикробных эффектов гибридного наноматериала. НЧ Ag могут применяться в ФДТ и комбинированной хемо- ФДТ, так как при облучении соответствующей длиной волны могут генерировать цитотоксичные реактивные соединения кислорода.

В последнее время в качестве покрывающих агентов для НЧ Ag применяют амфифильные макроциклы, в частности каликсарены и каликсрезорцинарены, привлекающие внимание благодаря ярким рецепторным свойствам, простоте синтеза и функционализации. Они стабилизируют поверхность НЧ и придают им рецепторные свойства, в том числе связывание лекарственных препаратов. При этом токсичность макроциклов может быть снижена за счет их конъюгации с фрагментами биосовместимых полимеров, что снижает токсичность НЧ Ag при воздействии на организм.

В данной работе мы сообщаем о синтезе смешанных НЧ Ag-AgCl в коллоидных растворах конъюгата каликс[4]резорцинарен-МПЭГ с ацилгидразоновыми связями в различных условиях (различное молярное соотношение Ag^+ /конъюгат, отсутствие/присутствие восстанавливающего агента, в темноте и при освещении светодиодами). Физико-химические характеристики НЧ оценивали методами УФ-видимой, ИК спектроскопии, ПРД, РФА, ДРС и ПЭМ. Исследованы антимикробные свойства полученных НЧ против грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов, зависящие от пути синтеза НЧ. Продемонстрировано усиление цитотоксичности некоторых НЧ против опухолевых клеток (клетки M-Hela) при их фотодинамическом облучении методами проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии.

СИНТЕЗ И САМОСБОРКА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПИЛЛАР[*n*]АРЕНОВ КАК НОВЫЙ ТИП МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ БИМЕДИЦИНСКИХ СИСТЕМ

Шурпик Д.Н.¹, Мостовая О.А.¹, Александрова Ю.И.¹, Зеленихин П.В.², Петров К.А.³, Стойков И.И.¹

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М.Бутлерова, Казань, Российская Федерация, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18.

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,

420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8.

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Российская Федерация, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18.
dnshurpik@mail.ru

Макроциклические рецепторы на основе пиллар[*n*]аренов представляют интерес для создания макроциклических «контейнеров» под терапевтические агенты. Однако продолжительное действие в организме ряда препаратов, напротив может оказать пагубное влияние на организм человека. Среди таких препаратов выделяют миорелаксанты, время действия которых в организме должно быть строго контролируемо. В связи с этим основная цель данной работы – создание универсальной системы для реверсии нервномышечной блокады.

В данном исследовании нами были синтезированы и охарактеризованы новые водорастворимые макроциклы – тиокарбоксилатные, тиосульфонатные производные пиллар[*n*]аренов. Для производного, содержащего тиокарбоксилатные фрагменты, с помощью ЯМР, УФ- и флуоресцентной спектроскопии было установлено наличие связывания мышечного релаксанта – рокуроний бромида. Также была проведена серия экспериментов по оценке реверсии нервно-мышечной блокады синтезированного пиллар[5]арена.

Методами ДСР и ПЭМ для пиллар[5]арена, содержащего тиосульфонатные фрагменты, была показана способность к самосборке в полимерные системы с витамином D3.

Дополнительно впервые была разработана тест-система на обнаружения остатков рокуроний бромида в плазме крови с помощью метода флуоресценции.

Полученные предварительные результаты свидетельствуют о возможности применения замещенных пиллар[5]аренов в качестве универсальных синтетических блоков для конструирования биомедицинских нового поколения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№ 20-73-00161).

АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА С ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Якупова Л.Р., Копнова Т.Ю., Скуредина А.А., Кудряшова Е.В.

*Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, химический факультет,
Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
Yakupova.Linara@mail.ru*

Левифлоксацин (ЛВ) антибактериальный препарат широкого спектра действия, принадлежащий к группе лекарственных средств фторхинолонов, механизм действия которых основывается на ингибировании основных ферментов процесса репликации ДНК – топоизомеразы IV и ДНК-гиразы. Благодаря высокой селективности действия фторхинолоны нашли широкое применение в терапии различных заболеваний, в том числе при лечении тяжелых болезней дыхательных путей, таких как туберкулез [1,2].

Длительная терапия с применением высоких дозировок антибактериального препарата может повлечь за собой возникновение побочных эффектов. Для увеличения биодоступности и снижения токсичности лекарственных веществ создаются различные системы доставки, при разработке которых важно учитывать поведение активной частицы в кровотоке и характер её взаимодействия с основным белком плазмы - человеческим сывороточным альбумином (ЧСА), который может оказывать существенное влияние на фармакологические параметры препарата. Поэтому исследование взаимодействия лекарственной молекулы с ЧСА является необходимым шагом при создании систем доставки [3].

Данная работа посвящена изучению взаимного влияния ЛВ с ЧСА с применением различных спектроскопических методов. Исследование системы ЛВ-ЧСА методом флуоресцентной спектроскопии демонстрирует снижение интенсивности флуоресценции белка на 345 нм при увеличении концентрации ЛВ в растворе (рН 7,4; 37⁰С). Выраженное тушение флуоресценции указывает на наличие взаимодействий между анализируемыми молекулами вблизи триптофанового остатка ЧСА (Trp214). Максимальный эффект тушения наблюдается для комплексов, в которых соотношение концентраций ЛВ : ЧСА составляет 5 : 1, что говорит о насыщении центров связывания белка лекарственными молекулами. Зафиксировано изменение ζ-потенциала белка в присутствии ЛВ на 3мВ, что свидетельствует о наличии электростатических взаимодействий между молекулами в системе. С применением метода УФ-спектроскопии было установлено, что в условиях близких к физиологическим (рН = 7,4; 37⁰С), ЧСА способствует замедлению высвобождения ЛВ из модельной диализной мембраны при мольном избытке лекарства равном 5-10. Понимание зависимости влияния ЧСА на ЛВ позволит расширить область применения фторхинолона, путем создания новых лекарственных препаратов с улучшенными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis R., Bryson H. Review of Levofloxacin // Drug Evaluation. 1994. V. 47. P. 677 – 700.
2. Le-Deygen I., Skuredina A., Kudryashova E. Drug Delivery Systems for Fluoroquinolones: New Prospects in Tuberculosis Treatment // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2017 V. 33. P. 464–480.
3. Fanali G., Di Masi A., Trezza V. Human serum albumin: From bench to bedside// Molecular Aspects of Medicine. 2012 V. 33 P. 209-290.

ISBN 978-5-9500371-4-6



9 785950 037146



Kazan 2020