

УДК 54+615

ББК 24+52.8я43

С23

Сборник тезисов докладов Пятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М : Издательство «Перо», 2019. – 261 с.

ISBN 978-5-00150-465-8

Конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» является преемницей серии Междисциплинарных Симпозиумов по Медицинской, Органической и Биологической Химии (МОБИ-Хим), в программу которых в 2017 г. была добавлена фармацевтическая тематика (МОБИ-ХимФарма) и которые прошли в Крыму в 2014, 2015, 2017 и 2018 г.г. В этом году участники конференции также получают возможность обсудить различные фармакологические вопросы. МОБИ-ХимФарма заняла заметное место среди национальных мероприятий, направленных на обсуждение широкого спектра проблем, связанных с разработкой инновационных лекарств. Высокий уровень научной программы МОБИ-ХимФарма подтверждается регулярной поддержкой проведения мероприятия со стороны Российского фонда фундаментальных исследований и профильных коммерческих организаций. Программа МОБИ-ХимФарма2019 интегрирует ряд областей знаний, включающих прежде всего медицинскую химию, синтетическую органическую химию, фармакологию, фармацевтику, молекулярную биологию, ряд других биологических и медицинских дисциплин.

В настоящем Сборнике представлены результаты, полученные научными коллективами России, Монголии и других стран в последние годы и относящиеся к тематике МОБИ-ХимФарма2019.

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

ISBN 978-5-00150-465-8

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 17-АЦЕТАТА МЕПРЕГЕНОЛА, СОДЕРЖАЩИЕ МОДИФИЦИРОВАННУЮ ГИДРОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ В 3-ЕМ ПОЛОЖЕНИИ ПРЕГНАНОВОГО КАРКАСА, ИНГИБИРУЮТ КАЛЬЦИЙ-ИНДУЦИРУЕМУЮ, ЦИКЛОСПОРИН-ЗАВИСИМУЮ МИТОХОНДРИАЛЬНУЮ ПОРУ

Г.А. Федотчева,^{1,2} Е.Д. Свешникова,¹ Н.И. Федотчев,³ Кудрявцев К.В.⁴

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1.; ²ФГБНУ ВИАР, 117216, г. Москва, ул. Грина, д.7 стр.1; ³ИТЭБ РАН, 142290, г. Пущино, Московская обл., ул. Институтская, 3; ⁴МГУ М.В.Ломоносова, химический факультет, Ленинские горы 1/3, г. Москва, 119991; e-mail: tfedotcheva@mail.ru

При изучении бутирата 17-ацетата мепрегенола (1) было обнаружено его прямое регуляторное действие на Ca^{2+} -индуцируемую, циклоспорин-зависимую митохондриальную пору – МТП [1]. В концентрации 100 мкМ стероид 1 специфически ингибировал открытие поры и восстанавливал мембранный потенциал митохондрий после открытия поры, при этом селективный активатор поры карбоксиатрактилозид снимал протекторный эффект соединения 1. В аналогичных условиях прогестерон, мегестрола ацетат, и препарат сравнения – гестаген медроксипрогестерона ацетат (МПА) не влияли на индукцию митохондриальной поры ионами Ca^{2+} и не оказывали протекторный эффект [2].

Нами синтезированы новые производные 17-ацетата мепрегенола, содержащие модифицированную гидроксильную группу в 3-ем положении прегнанового каркаса. Так же как и гестаген 1, новые производные в экспериментах на изолированных митохондриях печени крыс ингибировали МТП в концентрации 100 мкМ. В то же время установлено, что как полученные производные 17-ацетата мепрегенола, так и их структурные аналоги – прогестерон, МПА и мегестрола ацетат обладают цитотоксическим действием на опухолевые клетки человека линии Hela, с IC_{50} в диапазоне 5-100 мкМ.

Цитотоксическое действие новых производных 17-ацетата мепрегенола реализуется, по-видимому, через связывание с рецепторами прогестерона, а не через внутренний путь инициации апоптоза. Ингибирование открытия митохондриальной поры может оказаться благоприятным физиологическим эффектом для снижения кардиотоксичности стероидных противоопухолевых средств, так как известно, что ингибиторы проницаемости мембран митохондрий обладают кардиопротекторным эффектом. Таким образом, полученные производные 17-ацетата мепрегенола, ингибируя открытие МТП, могут существенно снизить кардиотоксичность цитостатиков, связанную с инициацией апоптоза, и в то же время, оказывать цитотоксическое действие на гормонозависимые опухоли.

Таким образом, нами установлено принципиально новое, зависящее от химической структуры, свойство прогестинов прегнанового ряда, модифицированных остатком (пирролидин)карбоновой кислоты по С3-гидроксильной группе, ингибировать открытие МТП.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-015-00195_а).

Литература

- [1] Fedotcheva N.I., Teplova V.V., Fedotcheva T.A., Rzhiznikov V.M., Shimanovskii N.L. Effect of progesterone and its synthetic analogues on the activity of mitochondrial permeability transition pore in isolated rat liver mitochondria // *Biochemical Pharmacology*. 2009. V. 78. No 8. P. 1060-1068.
- [2] Федотчева Т.А., Одинцова Е.В., Ржезников В.М., Теплова В.В., Федотчева Н.И., Шимановский Н.Л. Влияние стероидных гормонов на тиол-зависимые процессы в митохондриях и опухолевых клетках // *Материалы VIII Междунар. конференции «Биоантиоксидант»*. Москва, 4-6 октября 2010 г. С. 478-479.

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2019	Страница
Королев Дмитрий Владимирович	47
Коршун Владимир Аркадьевич	6, 48, 132, 219, 226
Кострюков Сергей Геннадьевич	170
Кошкина Александра Владимировна	97, 129, 171
Краснопольская Лариса Михайловна	172
Кудрявцев Константин Викторович	42, 85, 98, 158, 159
Кузиков Алексей Владимирович	49
Кулинцова Яна Викторовна	29, 50
Курамшин Аркадий Искандерович	173
Куранов Сергей Олегович	51
Курков Сергей Викторович	174
Куропаткина Татьяна Анатольевна	52
Курскова Анна Олеговна	175
Кучеренко Александр Сергеевич	53
Кучин Александр Васильевич	54, 77, 90
Лавренев Сергей Николаевич	69, 176, 225, 234
Ларкина Екатерина Александровна	177
Лесничая Марина Владимировна	178
Ли-Жуланов Николай Сергеевич	179
Лисовенко Наталья Юрьевна	180
Макаренко Сергей Валентинович	55
Максименко Александр Васильевич	56
Максименко Анна Сергеевна	57
Малышева Анна Олеговна	181
Мартынова Юлия Зайнитдиновна	182, 183
Марук Алеся Яковлевна	184
Марьясина Софья Семеновна	58
Маслова Ольга Васильевна	185
Медведев Олег Стефанович	20, 40, 52, 59, 94, 245
Медведева Наталия Александровна	52, 59, 60
Миронов Владимир Фёдорович	61
Митькин Олег Дмитриевич	186
Михайлов Сергей Николаевич	62