

**Результаты:** У крыс группы негативного контроля (НК) установлено развитие сенсомоторного дефицита, который составлял +59,2% ( $p<0,05$ ) от физиологической нормы. На фоне введения крысам препарата сравнения не установлено достоверно значимого изменения уровня изучаемого показателя. В тоже время применение соединения Sub3 позволило снизить значение сенсомоторного дефицита относительно крыс группы НК на 19,2% ( $p<0,05$ ).

**Выводы:** Исходя из результатов проведенного исследования можно предположить, что на фоне введения исследуемого соединения Sub3 в условиях экспериментальной ХТЭ у крыс отмечается сохранение

МОРОЗОВ Ю. А.

ФГБОУ ВО СОГУ, Владикавказ, Россия;  
**ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ СИРОПА НА ОСНОВЕ СОКА СВЕЖИХ ПЛОДОВ ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО**

**Цель:** Изучение стабильности корrigированной лекарственной формы – сиропа адаптогенного действия на основе сока свежих плодов лимонника китайского при хранении в естественных условиях по показателю качества «Микробиологическая чистота».

**Материалы и методы:** Объектом исследования явились образцы сиропа, полученные из сока свежих плодов лимонника китайского без добавления в состав антимикробного консерванта. Долгосрочные испытания стабильности сиропа по изучению микробиологических характеристик осуществлялись в соответствии с ГФ РФ XIV издания. Определение микробиологической чистоты проводилось сразу после получения сиропа, а также после его хранения в темных стеклянных флаконах при температуре  $20\pm2^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $60\pm5\%$ .

**Результаты:** В рассматриваемых образцах сиропа на второй недели эксперимента наблюдались явные признаки микробиологической обсеменённости, что потребовало проведения дополнительных исследований по выбору оптимального консерванта, которым оказалось производное парабенов. По истечении 18 месяцев долгосрочных испытаний стабильности сироп лимонника продолжал отвечать рекомендуемым требованиям категории 3А: общее число аэробных микроорганизмов, дрожжевых и плесневых грибов не превышает величину допустимых значений, *Escherichia coli* отсутствует.

**Выводы:** Проведены экспериментальные исследования по изучению стабильности корrigированной лекарственной формы - сиропа адаптогенного действия на основе сока свежих плодов лимонника китайского по показателю качества «Микробиологическая чистота», полученные результаты позволяют считать предложенный сироп устойчивым к микробиологической контаминации в течение не менее 18 месяцев.

НАДЕЖДА Н. С., ВАСИЛЕНКО Д. А., ЛАВРОВ М. И.,  
 КАРЛОВ Д. С., ЗАМОЙСКИЙ В. Л., ГРИГОРЬЕВ В. В.,  
 АВЕРИНА Е. Б., ПАЛЮЛИН В. А.

ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия;

**ЗАМЕЩЕННЫЕ БИС-АМИДЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ: ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Цель:** Разработка и сравнение новых перспективных модуляторов АМРА-рецепторов, содержащих бисфрагменты амидов ароматических или алифатических карбоновых

кислот и исследование влияния природы линкера на их активность.

**Материалы и методы:** Докинг серии структур проводили с использованием программного обеспечения OpenEye Scientific FRED17 в модель рецептора GluA2 (код PDB: 3RNN). Конформации лигандов для докинга были получены с помощью программы OpenEye Scientific OMEGA2.18. Синтез бис(амидов) ароматических или алифатических карбоновых кислот основывался на реакции диаминов с карбоновыми кислотами в присутствии карбонилдиimidазола (CDI) или ацилировании диаминов хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии основания. Электрофизиологические исследования соединений проводились методом patch clamp на свежеизолированных нейронах Пуркинье.

**Результаты:** Замена биспидина в качестве линкера в его биспiperонилоильных производных на 1,4- или 1,3-бис(аминометил)бензол, 1,4-бис(2-аминоэтил)бензол или на алифатический диамин приводит к полной потере активности. Результаты докинга этих соединений не дали конформаций, которые заполняют два симметричных кармана, где связываются все известные положительные аллостерические модуляторы (ПАМ) с высоким сродством, что дополнительно подтверждает важность природы линкера. Замена пиперонилоильных заместителей в соединении с 1,4-бис(аминометил)бензольным линкером на более мелкие ацильные привела к лучшим связывающим конформациям с двумя водородными связями с Pro515 и без слишком тесных контактов. Для изобутирильного производного была зарегистрирована положительная модуляция кайнат-индуцированных трансмембранных токов АМРА-рецептора в широком диапазоне концентраций (10–10–10 $\text{-}6$  М, колоколообразная зависимость). В то же время для производных циклопропановой и циклопентановой кислот наблюдалась отрицательная модуляция.

**Выводы:** Основываясь на молекулярном моделировании ряда бисамидов проведён синтез производных 1,4-бис(аминометил)бензола, 1,3-бис(аминометил)бензола, 1,4-бис(2-аминоэтил)бензола, 1,2-этилендиамина и 1,3-пропилендиамина и выполнены их исследования в качестве потенциальных аллостерических модуляторов АМРА-рецептора. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 17-15-01455).

НАЗАРОВА А. А., СЕДЕНКОВА К. Н., ЛАВРОВ М. И.,  
 КАРЛОВ Д. С., ЗАМОЙСКИЙ В. Л., ГРИГОРЬЕВ В. В.,  
 АВЕРИНА Е. Б., ПАЛЮЛИН В. А.

ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия;

**НОВЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ АМРА-РЕЦЕПТОРА С НАНОМОЛЯРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ БИС(ПИРИМИДИНОВ)**

**Цель:** Синтез серии бис(тетрагидрохиназолинов), прогнозирование их активности методом молекулярного моделирования и изучение их модуляторной активности по отношению к АМРА-рецептору.

**Материалы и методы:** Был проведён молекулярный докинг в димер GluA2 (PDB ID: 3RNN) для нескольких бис(тетрагидрохиназолинов) с п-диоксифениленовым линкером и различными алкильными заместителями во втором положении пиридинового цикла (AutoDockVina 1.1.2), на основе которого для соединений такого типа была предсказана биологическая активность в качестве положительных аллостерических модуляторов АМРА-рецептора. Далее нами была разработана синтетическая

схема, включающая два подхода к целевым соединениям, и получена серия неизвестных ранее бис(тетрагидрохиназолинов). Соединения были охарактеризованы методами ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Изучено влияние полученных веществ на трансмембранные кайнат-индукционные токи в нейронах Пуркинье, выделенных из мозжечка крыс, методом patch clamp.

**Результаты:** Была получена серия новых бис(тетрагидрохиназолинов) с фрагментом гидрохинона в качестве линкера. Для полученных соединений выявлена модуляторная активность по отношению к АМРА-рецептору. Соединение с метильными заместителями в положениях C2 гетероциклов показало высокий положительный модулирующий эффект: наблюдалось увеличение кайнат-индукционных токов на 32% при концентрации 0,01 нМ и на 70% - при концентрации 1 нМ.

**Выводы:** Разработан синтетический подход к ранее неизвестным бис(пиrimидинам), два соединения из полученной серии показали значительное увеличение кайнат-индукционных токов в клетках Пуркинье в субнаномолярных концентрациях. Таким образом, было установлено, что производные бис(пиrimидинов) являются перспективными структурами для поиска соединений с ноотропными и нейропротекторными свойствами. Работа поддержана грантом РНФ 17-15-01455.

НИКИТИНА И. Л., КЛЕН Е. Э., МАКАРОВА Н. Н.,  
ГАЙСИНА Г. Г., ХАЛИУЛЛИН Ф. А.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия;

### АНТИДЕПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДОВ

**Цель:** Синтезировать тиетан-1,1-диоксиды, содержащие 3-аллокси- или 3-алкилсульфонильную группу, и изучить их антидепрессивную активность.

**Материалы и методы:** Разработаны методы синтеза 3-алкилокси(сульфонил)тиетан-1,1-диоксидов из 3,5-дигром-1-(1,1-диоксотиетанил-3)-1,2,4-триазола и алкоголятов или тиолятов натрия. Состав и строение полученных соединений ( $n=8$ ) подтверждены методами ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии. Антидепрессивная активность синтезированных соединений изучена в тестах «принудительное плавание» (FST), «подвешивание за хвост» (TST) на белых неинbredных мышах-самцах. Исследуемые вещества вводили однократно внутрибрюшинно в дозах, эквимолярных 10 мг/кг амитриптилина, через 30 мин после введения проводили тестирование. В FST оценивали 5 типов поведения и рассчитывали индекс депрессивности (ИД), в TST – длительность иммобилизации (ДИМ). Для оценки влияния соединений на ориентированно-исследовательскую активность, двигательную активность и эмоциональную тревожность животных проводили тест «открытое поле» (ОП).

**Результаты:** Изучены реакции 3,5-дигром-1-(1,1-диоксотиетанил-3)-1,2,4-триазола с трет-бутиловым и бензиловыми спиртами, и синтезированы 3-аллокситиетан-1,1-диоксиды с выходами 23-33%. При взаимодействии 3,5-дигром-1-(1,1-диоксотиетанил-3)-1,2,4-триазола с этилмеркаптаном и дальнейшим окислении продукта реакции синтезирован 3-этилсульфонилтиетан-1,1-диоксид с выходом 52%. В экспериментах на мышах показано, что антидепрессивноподобные эффекты (уменьшение ИД FST и сопоставимая с контролем горизонтальная двигательная активность в teste ОП) проявляют соединения, содержащие

короткий этильный радикал, связанный с тиетан-1,1-диоксидным циклом через атом кислорода или сульфонильную группу. Следует отметить, что эффект 3-этокситиетан-1,1-диоксида (2 мг/кг) по направленности и выраженности сопоставим с эффектом амитриптилина (по ИД и ДИМ в FST), а эффект 3-этилсульфонилпроизводного тиетан-1,1-диоксида (6 мг/кг) – с флуоксетином (по ДИМ TST).

**Выводы:** У производных тиетан-1,1-диоксида, содержащих 3-этокси- и 3-этилсульфонильную группу, обнаружены антидепрессивноподобные свойства.

НИЛОВ Д. К., МАНАСАРЯН Г. А., ШВЯДАС В. К.

ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

### СТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТКА

### СВЯЗЫВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ В БЕЛКАХ

### СЕМЕЙСТВА ПОЛИ(АДФ-РИБОЗА)-ПОЛИМЕРАЗ

**Цель:** Сравнение участка связывания никотинамидной группы субстрата в активном центре поли(АДФ-рибоза)-полимераз (ПАРП 1-16) и выявление остатков, важных для селективного связывания потенциальных противоопухолевых ингибиторов.

**Материалы и методы:** Использовались алгоритмы выравнивания аминокислотных последовательностей в программе Clustal Omega и наложения белковых структур в MATT. С помощью программы BLASTP для белков с неизвестной структурой (ПАРП-4, 6-9, 11) были определены ближайшие гомологи.

**Результаты:** Выявлены консервативные и вариабельные остатки, вовлеченные во взаимодействие с никотинамидной группой субстрата НАД<sup>+</sup> и потенциальными ингибиторами. Среди доступных структур Protein Data Bank для каждого представителя ПАРП выбрана и охарактеризована наиболее репрезентативная конформация. Обнаружено, что в позиции 863 (нумерация для ПАРП-1) практически у всех представителей ПАРП находится глицин, образующий ключевые водородные связи с субстратом. В позиции 903 может находиться как положительно заряженный лизин, так и гидрофобные остатки. В ПАРП-5, 13 и 15 подвижная д-петля может принимать участие в формировании активного центра и образовывать дополнительные взаимодействия.

**Выводы:** Поиск селективных ингибиторов конкретных представителей семейства ПАРП (в первую очередь ПАРП-1 и ПАРП-5) является перспективным направлением в противоопухолевой терапии. В результате исследования определены вариабельные участки активного центра белков ПАРП, взаимодействие с которыми следует учитывать при дизайне селективных ингибиторов. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-74-10072).

ПУЧНИНА С. В., СУЛЬДИН А. С.

ФГБОУ ВО ПГНИУ, Пермь, Россия;

### РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДОВ

### КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА НОВОГО

### ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

**Цель:** Разработать состав, технологию производства, а также методы контроля качества нового противодиабетического препарата «Глитифен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг».

**Материалы и методы:** Разработаны и исследованы экспериментальные составы таблеток нового противодиабетического препарата на основе (Z)-этил 2-(4-