Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук
(ТИБОХ ДВО РАН)

XXII ВСЕРОССИЙСКАЯ МОЛОДЁЖНАЯ ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ ПО АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ ХИМИИ И БИОЛОГИИ

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

9-12 сентября 2025 г.
Владивосток

УДК 577
ББК 28.07
Д22

Д22 XXII Всероссийская молодежная школа-конференция по актуальным проблемам химии и биологии, ТИБОХ ДВО РАН. Материалы конференции / Владивосток, 9-12 сентября 2025. – Владивосток. – М.: Издательство «Перо», 2025. – 3,9 Мб. [Электронное издание].

ISBN 978-5-00270-160-5
DOI: 10.47471/m5032-3191-2544-f

В сборнике представлены тезисы пленарных докладов ведущих ученых, а также устных и стендовых докладов студентов, аспирантов и молодых специалистов, участников XXII Всероссийской молодежной школы-конференции. В рефератах отражены результаты научных работ по приоритетным направлениям химии, биологии, прикладной биологии и медицины. Для студентов, аспирантов, научных сотрудников и специалистов в области химии и биологии.

Организационный комитет выражает благодарность за оказанную поддержку Федеральному государственному бюджетному учреждению науки Тихоокеанскому институту биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук.

Мероприятие проведено при финансовой поддержке ООО «Лабконцепт».

ISBN 978-5-00270-160-5

© Коллектив авторов, 2025

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Председатель:

Стоник Валентин Аронович, академик РАН, профессор, научный руководитель ТИБОХ ДВО РАН.

Члены программного комитета:

Дмитренок Павел Сергеевич, член-корреспондент РАН, директор ТИБОХ ДВО РАН.

Долматов Игорь Юрьевич, член-корреспондент РАН, директор ННЦМБ.

Иванов Алексей Сергеевич, д.б.н., профессор, зав. лабораторией межмолекулярных взаимодействий ИБМХ РАН.

Гилеп Андрей Александрович, к.б.н., ИБМХ, в.н.с. ИБХ НАН, г. Минск, Беларусь.

Давыдова Виктория Николаевна, к.х.н., зав. лабораторией молекулярных основ антибактериального иммунитета ТИБОХ ДВО РАН.

Иванчина Наталья Владимировна, д.х.н., зав. лабораторией химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

Борисова Ксения Леонидовна, к.х.н., учёный секретарь ТИБОХ ДВО РАН.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Председатель:

Дмитренок Павел Сергеевич, член-корреспондент РАН, директор ТИБОХ ДВО РАН.

Члены организационного комитета:

Кветкина Александра Николаевна, к.х.н., н.с. лаборатории молекулярной фармакологии и биомедицины ТИБОХ ДВО РАН.

Кожушная Анастасия Борисовна, м.н.с. лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

Мизгина Татьяна Олеговна, к.х.н., н.с. лаборатории химии неинфекционного иммунитета ТИБОХ ДВО РАН.

Нестеренко Лилиана Евгеньевна, м.н.с. лаборатории химии микробных метаболитов ТИБОХ ДВО РАН.

Савельева Анна Евгеньевна, м.н.с. лаборатории органического синтеза природных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

Старновская Софья Сергеевна, м.н.с. лаборатории химии микробных метаболитов ТИБОХ ДВО РАН.

Суриц Валерий Викторович, м.н.с. лаборатории химии ферментов ТИБОХ ДВО РАН.

Таран Илья Вячеславович, м.н.с. лаборатории морской гликобиологии ТИБОХ ДВО РАН.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ	8
Гилеп А.А., Карпуть Е.Ю., Цыбрук Т.В., Грудо А.В., Карпова М.А., Грабовец И.П., Иванов А.С., Струшкевич Н.В. Ферменты *Mycobacterium tuberculosis* – системы метаболизма противотуберкулезных препаратов и мишени для дизайна пролекарств	8
Дмитренок П.С. Современные масс-спектрометрические методы в исследованиях структур и функций биологически активных молекул	9
Иванов А.С., Калужский Л.А., Яблоков Е.О. Белки и белковые комплексы как мишени низкомолекулярных природных соединений	10
Пивкин М.В., Киричук Н.Н., Худякова Ю.В. Грибы морских автотрофных сообществ северо-западной части Тихого океана	11
Спирин П.В., Лебедев Т.Д., Жидков М.Е., Дышловой С.А., Ермак И.М., Морозов А.В., Прасолов В.С. Новые подходы к преодолению резистентности злокачественных клеток к химиотерапевтическим препаратам	12
Стоник В.А., Макарьева Т.Н., Калинин В.И., Авилов С.А., Сильченко А.С., Кича А.А., Иванчина Н.В. Фундаментальные исследования природных соединений из морских беспозвоночных. Некоторые результаты и проблемы	13
УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ	14
Апостол А.А., Радченко А.И., Апостол С.В., Кузубова Е.В. Моделирование черепно-мозговой травмы на мышах линии APPswe/PS1dE9/Blg	14
Апостол С.В., Языкова В.В., Лев С.В., Автина Т.В., Апостол А.А. Устойчивость сортов винограда к болезням в биоресурсной коллекции ботанического сада НИУ «БелГУ»	15
Белова В.С., Романенко Л.А., Кокоулин М.С. Структура полисахаридов *Pseudoalteromonas agarivorans* KMM 232: взаимосвязь фенотипической диссоциации с вариабельностью капсульных полимеров	16
Боркунов Г.В., Антонов А.С., Лещенко Е.В. Новый меротерпеноид мероантарктин D и новые поликетиды из морского гриба *Penicillium antarcticum* KMM 4685	17
Быстрицкая Е.П., Куриленко В.В., Исаева М.П. Геномный анализ бактерий рода *Vibrio* из морской полихеты как источника природных соединений	18
Ведерникова В.О., Спирин П.В., Прасолов В.С. Роль транскрипционного фактора RUNX3 в злокачественном перерождении кроветворных клеток и выявление препаратов, модулирующих ассоциированные с ним сигнальные каскады, для борьбы с лейкозами	19
Голышева А.А., Надараиа К.В., Белов Е.А. Формирование гибридных покрытий на магниевых имплантатах, полученных искровым плазменным спеканием	20
Захаренко В.М., Маляренко Т.В., Иванчина Н.В., Чингизова Е.А. Глюкоцереброзиды морской звезды *Leptasterias polaris acervata*: установление строения и биологическая активность	21
Зубрицкий А.В., Будкина А.Ю., Медведева Ю.А. Роль длинной некодирующей РНК Chaserr в эпигенетической регуляции клеточных процессов	22

Иванов А.А., Голубева Т.С. Разработка методики для стабильного выделения двуцепочечной РНК из штамма *E. coli* HT115 без использования фенола	23
Камзеева П.Н., Шепелев Н.М., Федоров Д., Орешков С., Северов В., Климанова А., Рубцова М.П., Аралов А.В. Активация экспрессии генов с помощью модифицированных олигонуклеотидов, таргетирующих вторичные структуры в ДНК и РНК	24
Кириченко А.А., Бикташева Л.Р. Разработка технологии получения экзополисахаридов на основе органических отходов агропромышленного комплекса	25
Колмыкова А.И., Климович А.А., Кветкина А.Н. Разработка технологии получения новых IQ-пептидов Кунитц-типа морской анемоны *Heteractis magnifica*, обладающих анальгетической и противовоспалительной активностью	26
Коми А., Соколова Л.И., Мягчилов А.В. Антиоксидантная активность фракций бурых водорослей *Sargassum pallidum*, собранных в бухте Аякс Японского моря	27
Лещенко Е.В., Боркунов Г.В., Попов Р.С., Жидков М.Е., Чингизова Е.А., Юрченко Е.А. Морской гриб *Penicillium yezoense* КММ 4679 – перспективный источник «молекул-кандидатов»	28
Нестеренко Л.Е., Юрченко Е.А. Кардиопротекторная активность дезоксоизоаустамидных алкалоидов	29
Новикова С.В., Канарская М.А., Ломзов А.А. Исследование формирования и физико-химических свойств многокомпонентных ДНК/РНК комплексов	30
Патрушев М.Г., Струк Д.А., Суховерхов С.В. Координационные полимеры высокомолекулярных нафтеновых кислот	31
Попов Р.С., Новожилова Е.В., Дудкин Р.В., Дмитренок П.С. Оценка химического состава малоизученных растений российского Дальнего Востока	32
Савельева А.Е., Попов Р.С., Ануфриев В.Ф. Метаболический профиль тригидроксиметилнафтазарина – функционального аналога эхинохрома	33
Хаддур Н., Акимов М.Г., Грецкая Н.М., Шерстяных Г.Д., Безуглов В.В. Цитотоксичность аналога 2-арахидоноилглицерина и синергетический эффект с лизофосфатидилинозитом при раке молочной железы: роль метаболической активации ЦОГ-2	34
Хмель О.О., Дубовик В.Р., Лукина Е.Г., Павлова Н.А., Юрченко А.Н., Берестецкий А.О. Поиск перспективных штаммов продуцентов для разработки новых инсектицидов и гербицидов	35
Чеботарев Д. В. Синтез и исследование физико-химических свойств нафтооксазольных и хлорнафтооксазольных олигонуклеотидов	36
Шандурский В.А., Надараиа М.А. Синтез магнитных наночастиц для адресной доставки церагенинов	37
СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ	38
Архангельская В.С., Маляренко Т.В., Чингизова Е.А., Иванчина Н.В. Астеросапонины прегнанового типа из дальневосточной морской звезды *Distolasterias nipon*: выделение, установление строения и биологическая активность	38

Белаш Е.А., Щербаков Д.Н. Составление метаболической цепочки синтеза агроцина-84 и перспективы его гетерологичной экспрессии в дрожжах *Pichia pastoris*	39
Булышева Е.О., Зильберг Р.А. Вольтамперометрический электронный язык на основе модифицированных цеолитами стеклоуглеродных электродов для идентификации фармацевтических препаратов тимолола по производителю	40
Волкова А.А., Зильберг Р.А. Мультисенсорная система типа «электронный язык» для идентификации энантиомеров атенолола	41
Горошкова Ю.Р., Носкова Ю.А., Пентехина Ю.К., Сейткалиева А.В., Недашковская О.И., Балабанова Л.А. Рекомбинантная хитиназа 19 семейства морской бактерии *Vibrio jasicida* КММ 6838 с противомикробным действием	42
Дмитриева М.Е., Шелковникова В.Н., Тельнова Т.Ю., Баталова А.А., Белышенко А.Ю., Липатова О.Е., Аксёнов-Грибанов Д.В. ГХ-МС анализ природных антиоксидантов, синтезируемых оксифильными бактериями озера Байкал	43
Зекиева А.Ф., Зильберг Р.А. Разработка вольтамперометрического сенсора на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного цеолитом MFI для определения тимолола	44
Ишмакаева Г.И., Зильберг Р.А. Комплекс никеля (II) как хиральный селектор для вольтамперометрического определения оптических изомеров напроксена	45
Кожушная А.Б., Колесникова С.А., Менчинская Е.С., Пислягин Е.А., Юрченко Е.А. Кардиопротекторные свойства стеллеттина U из вьетнамской морской губки *Rhabdastrella globostellata*	46
Куликов В.В., Щербаков Д.Н. Противовирусная активность липофильных экстрактов алтайских растений	47
Маямсина О.О., Касимова Н.Н., Гейн В.Л. Синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-пирролин-2-онов	48
Мухаметдинов Ч.Р., Терес Т.Б., Ишмакаева Г.И., Волкова А.А., Зильберг Р.А. Система контроля качества минеральных вод с использованием вольтамперометрической мультисенсорной системы и хемометрических методов	49
Пашкова А.И., Седых Т.А., Соболева С.Е. Протеазы голотурий *Eupentacta fraudatrix* и *Paracaudina chilensis* с желатиназной активностью	50
Рындина В.Д., Курнявцева Т.В., Шестаков А.С. Алкильные производные конжаковой камеди: синтез и свойства	51
Савагина А.Д., Чингизова Е.А., Менчинская Е.С., Юрченко Е.А. Биологическая активность метаболитов морского гриба *Aspergillus terreus* LM5.2 (= КММ 5900)	52
Старновская С.С., Пелагеев Д.Н., Чингизова Е.А., Юрченко А.Н. Получение бромированных производных метаболита морского гриба *Trichoderma koningi* КММ 4751 и их антимикробная активность	53
Тарбеева Д.В., Федореев С.А., Похило Н.Д., Новожилова Е.В., Дмитренок П.С. Полифенолы стеблей винограда амурского	54
Терес Ю.Б., Волкова А.А., Зильберг Р.А. Энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры на основе комплексов переходных металлов с хиральными лигандами природного и синтетического	55

происхождения	
Траоре М., Мухаметдинов Ч.Р., Ишмакаева Г.И., Зильберг Р.А. Идентификация фармацевтических препаратов тимолола по производителю с использованием мультисенсорной системы	56
Цоллер А. Антимикробные свойства хитозана, полученного из панциря камчатского краба	57
Шапрова О.Н., Щербаков Д.Н. Разработка рекомбинантного штамма *Rhizobium radiobacter* – продуцента агроцина-84	58
Шитова П.В., Фильштейн А.П., Романенко Л.А., Кокоулин М.С. Структура и цитокин-индуцирующая активность капсульного полисахарида морской грамотрицательной бактерии *Cobetia amphilecti* КММ 1561^{T}	59
Шодунке О.К. Применение хлорина ЭТФК для антимикробной фотодинамической терапии	60
АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ	61

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

Ферменты *Mycobacterium tuberculosis* - системы метаболизма противотуберкулезных препаратов и мишени для дизайна пролекарств

Гилеп А.А.[1,2*], Карпуть Е.Ю.[1], Цыбрук Т.В.[1], Грудо А.В.[1], Карпова М.А.[3], Грабовец И.П.[1], Иванов А.С.[2], Струшкевич Н.В.[3]
[1]*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск*
[2]*Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва*
[3]*Сколтех, Москва*
[*]agilep@yahoo.com

Значительная часть генома *M. tuberculosis* (MT) кодирует ферменты, потенциально участвующие в метаболизме ксенобиотиков и лекарственных препаратов, и включает CYP-зависимые монооксигеназы, дегидрогеназы, сульфотрансферазы и другие ферменты. Экспрессия большинства этих ферментов индуцируется. Хотя многие из этих ферментов высококонсервативны среди микобактерий, они не являются необходимыми для выживания в условиях *in vitro*. Это может указывать на то, что соединения, продуцируемые клетками-хозяевами или другими микроорганизмами в пределах конкретной микробиоты, необходимы для индукции/функционирования этих ферментов MT. Однако идентификация таких соединений является непростой задачей. Наши исследования направлены на анализ структуры и функций MT CYP и дегидрогеназ, с целью оценки их потенциала в метаболизме лекарств и, в конечном итоге, как это может повлиять на разработку лекарств.

Мы успешно изолировали и охарактеризовали большинство MT CYP (включая основной мембранносвязанный CYP128 и орфанные: CYP126, CYP135, CYP136, CYP141 и CYP143) и некоторые дегидрогеназы. Высокопроизводительный скрининг лигандов, нацеленных на активный центр, позволил нам классифицировать CYP MT на две основные группы на основе их субстратной специфичности – метаболизирующие экзобиотики и биосинтетические. Аналогично, эта закономерность характерна и для CYP человека. Например, CYP, участвующие в биосинтезе стероидов, проявляют узкую субстратную специфичность, тогда как несколько CYP, метаболизирующих лекарства (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6), демонстрируют широкую субстратную специфичность. Данная классификация требует дальнейшего изучения MT, поскольку фармакокинетику потенциального противотуберкулезного препарата и идентификацию его метаболитов необходимо оценивать также и в бактериальной системе.

Для некоторых цитохромов MT CYP наблюдалась высокая степень корреляции между аминокислотными заменами и развитием резистентности к определённому типу антибиотиков. Далее мы очистили и оценили лекарственную активность выбранных цитохромов MT CYP. Мы впервые показали, что новый противотуберкулезный препарат SQ109 (фаза II клинических испытаний) может метаболизироваться цитохромом MT CYP, что позволяет предположить, что эта изоформа может представлять собой аналог цитохрома MT CYP человека, метаболизирующего лекарственные препараты. Мы также выявили, что цитохромы MT CYP могут участвовать в модуляции синтеза иммунных стероидов (оксистероидов и производных витамина D), что может являться одним из механизмов адаптации микобактерий к иммунной системе человека.

В совокупности экспериментальные исследования ферментов MT, метаболизирующих лекарства, позволяют: (1) Предсказывать внутриклеточную фармакокинетику разрабатываемых препаратов; (2) Понять, как патогенные микобактерии эволюционировали, чтобы противодействовать иммунитету своих хозяев или противостоять антибиотикам; (3) Предсказать потенциальную устойчивость MT к соединениям со специфическими химическими структурами. (4) Разработать пролекарства, активируемые ферментами MT, метаболизирующими лекарства.

Современные масс-спектрометрические методы в исследованиях структур и функций биологически активных молекул

Дмитренок П.С.*
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*paveldmt@piboc.dvo.ru

Масс-спектрометрия играет центральную роль в науках о жизни. В настоящее время она является основным аналитическим методом, решающим фундаментальные и практические задачи биоорганической химии, биомедицинской химии и биотехнологии, которые включают поиск новых источников биологически активных соединений, являющихся потенциальными фармпрепаратами, а также качественный и количественный анализ целевых метаболитов в фармацевтических и биотехнологических исследованиях.

Появившись в конце XIX века как инструмент для изучения катодных лучей, современная масс-спектрометрия трансформировалась в универсальный и гибкий аналитический метод, позволяющий анализировать все типы органических молекул от низкомолекулярных природных и синтетических метаболитов до биополимеров путем превращения их в заряженные ионы. Главными отличительными чертами метода масс-спектрометрии являются высокая чувствительность, селективность, быстрота и информативность. Этот метод дает качественную и количественную информацию об исследуемом веществе на высочайшем уровне структурной специфичности и чувствительности.

В докладе будут кратко обсуждены фундаментальные основы и принципы методов ионизации молекул, разделения и детектирования полученных ионов. Будут приведены примеры применения современных масс-спектрометрических методов в анализе структур биологически активных метаболитов различных структурных классов, а также в метаболомных исследованиях морских организмов. Также будут обсуждены современные подходы к высокопроизводительному масс-спектрометрическому скринингу, основанному на взаимодействии изучаемых метаболитов с целевыми белками-мишенями.

Белки и белковые комплексы как мишени низкомолекулярных природных соединений

Иванов А.С.*, Калужский Л.А., Яблоков Е.О.
НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва
*alexei.ivanov@ibmc.msk.ru

Биологическое действие низкомолекулярных природных и синтетических соединений обуславливается их взаимодействием с конкретными молекулярными мишенями в живом организме, влияя на различные биохимические и клеточные процессы, обмен веществ, что приводит к изменению функции органов и систем. Одним из основных видов молекулярных мишеней являются целевые белки и белковые комплексы, играющие ключевую роль в функционировании живых систем.

В докладе рассматриваются следующие основные моменты по данной теме:

1. **Современный уровень знаний о белках.**
2. **Триада «Геномика, Протеомика, Биоинформатика»**, решаемые задачи и проблемы.
3. **Базы данных** и проблемы функциональной аннотации белков.
4. **Трехмерная структура белков** и компьютерное 3D моделирование.
5. **Белковая интерактомика**, основные задачи и технологии.
6. **SPR технология** анализа межмолекулярных взаимодействий.
7. **Экспериментальная интерактомика** целевых белков и омикс-технологии.
8. **Низкомолекулярные природные соединения** и поиск биологически-активных веществ, взаимодействующих с целевыми белками и белковыми комплексами.
9. **Поиск целевых белков и белковых комплексов**, с которыми взаимодействуют биологически-активные природные соединения.
10. **Путь «От гена до лекарства»** – мечты и реальность.

Выборочный список публикаций авторов по теме доклада.

1. Dubanov A., Ivanov A. // *Mol. Cel. Proteomics* **2002**, *1* (9), 713.
2. Veselovsky A.V., Ivanov Y.D., Ivanov A.S., et al. // *Mol. Recognit.* **2002**, *15* (6), 405–422.
3. Veselovsky A.V., Ivanov A.S. // *Curr. Drug Targets – Infect. Disord.* **2003**, *3*, 33–40.
4. Ivanov A. S., Gnedenko O. V., Molnar A. A., et al. // *J. Bioinform. Comput. Biol.* **2007**, *5* (2b), 579–592.
5. Иванов А.С., Згода В.Г., Арчаков А.И. // *Биоорганич. химия* **2011**, *37* (1), 8–21.
6. Иванов А.С. // *Современные технологии в медицине* **2012**, *4*, 142–153.
7. Ivanov A.S., Medvedev A., Ershov P., et al. // *Proteomics* **2014**, *14*, 2261–2274.
8. Yablokov E.O., Sushko T.A., Kaluzhskiy L.A., et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biology* **2021**, *208*, 105793.
9. Ershov P.V., Yablokov E.O., Mezentsev Y.V., et al. // *Mol. Biol. Rep.* **2025**, *52*, 226.
10. Ershov P.V., Yablokov E.O., Mezentsev Y.V., et al. // *Biochemie* **2025**, 76–88.

Грибы морских автотрофных сообществ северо-западной части Тихого океана

Пивкин М.В.*, Киричук Н.Н., Худякова Ю.В.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*oid27@mail.ru

Существует три основные типа автотрофных сообществ бентоса в море. Это сообщества макрофитов, мелководных кораллов с симбиотическими водорослями и глубоководных гидротерм. Сообщества макрофитов и фитопланктона являются основными источниками органического вещества в море. Их продуктивность превышает продуктивность сельскохозяйственных культур и тропических лесов. Заросли макрофитов служат убежищем для постоянных и временных жителей, многие из которых имеют коммерческое значение, а также поддерживают их биоразнообразие. Кроме того, многие виды водорослей выращиваются для употребления в пищу. Видовое богатство грибов морских макрофитных сообществ изучено незначительно. Кроме того, в изучении этой группы организмов не учитывается опыт исследований других автотрофных сообществ. Не рассматривается зональность распределения грибов на поверхности и внутри растения, не предусматривается зонирование аквазёмов в месте роста растений.

Общий список видов грибов, выделенных нами из различных объектов автотрофных сообществ, включает 96 видов из 29 родов. Они относятся к отделу Ascomycota и морфологической группе анаморфных грибов. Выделенные изоляты представлены преимущественно факультативными морскими грибами. Они составляют 92,35% от общей численности грибов. Только 7,65% выделенных изолятов относятся к облигатным морским грибам. Подобное распределение численности изолятов между облигатными и факультативными морскими грибами было также отмечено при изучении микобиоты акваземов и другими авторами. Грибы отдела Ascomycota немногочисленны, представлены 13 видами и более разнообразны в южном и центральном исследованных районах. Преобладает по частоте встречаемости облигатно морской вид *Ceriosporopsis circumvestita*. Это единственный вид отдела Ascomycota, который обнаружен во всех трех районах, но пропагулы грибов этого вида встречаются значительно чаще в районах с меньшей антропогенной нагрузкой (северный район и открытые акватории центрального района).

Видовое богатство грибов автотрофных сообществ в подавляющем числе представлено анаморфными грибами – 83 вида, относящихся к 21 роду. Из них наиболее многочисленны виды родов: *Penicillium* – 32 вида, *Aspergillus* – 14 видов, *Wardomyces* – 2 вида, *Geomyces* – 2 вида.

Грибы автотрофных сообществ вырабатывают биологически активные вещества, обладающие противоопухолевой, антибактериальной, акарицидной, инсектицидной и гербицидной активностями. С одной стороны, производство экзстролитов во многих группах грибов носит таксономически значимый характер. С другой стороны, это делает их пригодными для биотехнологического использования. Как правило макрофиты образуют защитные вещества в местах их обитания, что инициирует биосинтез грибами метаболитов с уникальными свойствами. В нашем институте выделены и охарактеризованы 28 низкомолекулярных веществ из грибов автотрофных сообществ.

Новые подходы к преодолению резистентности злокачественных клеток к химиотерапевтическим препаратам

Спирин П.В.[1*], Лебедев Т.Д.[1], Жидков М.Е.[2], Дышловой С.А.[2,3], Ермак И.М.[3], Морозов А.В.[1], Прасолов В.С.[1]

[1]*Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва*

[2]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*

[3]*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток*

[*]spirin@eimb.ru

Гемобластозы – это группа злокачественных заболеваний кроветворной и лимфатической ткани. Включают в себя лейкозы и лимфомы. Возникают в результате мутаций в кроветворных клетках-предшественниках, приводящих к нарушению баланса в регуляции активности сигнальных путей, отвечающих за пролиферацию, чувствительность к сигналам апоптоза и дифференцировку.

Трансформированные клетки обладают повышенной выживаемостью и увеличенной скоростью пролиферации и вытесняют нормальные ростки из очагов кроветворения. Несмотря на значительные успехи в области лечения гемобластозов в настоящее время, значительное число пациентов плохо отвечают на терапевтическое воздействие, которое выражается в развитии резистентности к применяемым препаратам или релапсу заболевания. В настоящий момент ведётся активное изучение и установление механизмов, которые могут быть ассоциированы со снижением эффективности терапии и разрабатываются новые подходы к воздействию на такие сигнальные механизмы [1,2]. Для этих целей, в частности, разрабатывают новые селективные и мультикиназные ингибиторы, специфичные в отношении самых разных белков, которые вовлечены в развитие и поддержание злокачественного перерождения [3]. Также, значительный интерес представляют ингибиторы белков, регулирующих прохождение клеточного цикла, (палбоциклиб – ингибитор CDK4/6) [4] и ингибиторы различных эпигенетических механизмов, связанных, в том числе, с ацетилированием и деацетилированием [6]. Источником таких биологически активных соединений, которые проявляют выраженное супрессирующее действие на злокачественные клетки, служат многие биологические объекты, в частности, различные морские организмы [4–6]. Необходимо отметить, что значительное число таких препаратов уже было получено из морских организмов, одобрено для лечения ряда заболеваний человека и широко применяется, в том числе, для борьбы с гемобластозами.

Ссылки:

1. Spirin P., Lebedev T., Orlova N., et al. // *Leukemia* **2014**, *11*, 2222–2228.
2. Lebedev T., Vagapova E., Spirin P., et al. // *Oncogene* **2021**, *40*, 6258–6272.
3. Burov A., Grigorieva E., Lebedev T., et al. // *Front Mol. Biosci.* **2024**, *11*, 1351641.
4. Spirin P., Shyrokova E., Lebedev T., et al. // *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 9489
5. Davydova V., Komleva D., Volod'ko A., et al. // *Carbohydr. Polym.* **2025**, *365*, 123812.
6. Spirin P., Vedernikova V., Volkava T., et al. // *Pharmaceutics* **2025**, *17*, 416.

Фундаментальные исследования природных соединений из морских беспозвоночных. Некоторые результаты и проблемы

Стоник В.А.*, Макарьева Т.Н., Калинин В.И., Авилов С.А., Сильченко А.С., Кича А.А., Иванчина Н.В.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*stonik@piboc.dvo.ru

Выделение (и установление строения) больших серий природных соединений из представителей одного и того же таксономического класса, например, из голотурий (иглокожие, класс Holothurioidea), морских звезд (иглокожие, класс Asteroidea), обыкновенных губок (класс Demospongiae) позволило сделать выводы об особенностях эволюции биосинтезов вторичных метаболитов, понять некоторые «правила игры» природы. Из более чем 100 изученных видов этих трех классов беспозвоночных нами были получены в индивидуальном состоянии приблизительно 400 новых природных соединений, изучены их строение и полезные свойства. Анализ этой информации позволяет понять закономерности («правила игры»), связанные с биогенезом природных соединений.

Так, можно было сделать вывод о том, что цепи биохимических превращений, ведущих к вторичным метаболитам, практически всегда имеют не линейный, а мозаичный характер. Это приводит к сложным смесям природных метаболитов и облегчает эволюционный поиск и отбор соединений с определенными биологическими функциями, а также смену и появление новых биологических функций. Инициация эволюционно отобранных путей происходила обычно через циклизации биогенетических предшественников. Например, эволюция тритерпеновых и стероидных соединений «начиналась» с изменений направлений циклизации оксидосквалена. Элонгация процессов биосинтеза происходила за счет включения или отключения новых стадий однотипных в основном окислительных превращений, например, гидроксилирования при биосинтезе стероидных метаболитов морских звезд, гликозилирования при переносе углеводных остатков на агликоны при биосинтезе гликозидов, образования диполярных производных жирных кислот и/или сфинголипидов при биосинтезе биполярных липидов губок. Терминация биосинтетических путей реализуется блокированием некоторых гидроксильных групп метилированием, ацетилированием или сульфатированием. Понятны также механизмы «переключения» от одного ряда метаболитов к другому через выпадение некоторых этапов биосинтеза.

Были открыты ранее неизвестные структурные группы (иногда классы) природных соединений: высокоалкилированные в боковую цепь стерины, новые серии тритерпеновых гликозидов, биполярные сфинголипиды, стероидные олигогликозиды из губок, новые серии алкалоидов, алкалоидостероиды, алкалоидолипиды, биполярные производные жирных кислот, 5-аза-индольные алкалоиды, новая группа циклических дидепсипептидных антибиотиков (совместно с ИБХ им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова) и другие.

Наиболее интересную и практически применяемую биологическую активность обнаружили иммуностимуляторы с новым механизмом физиологического действия (препарат Кумазид), а также перспективные для применения цитотоксичные в отношении опухолевых клеток гликозиды голотурий, неопетрозид А из губок, проявляющий такое же кардиопротективное действие как эхинохром А, новые дидепсипептидные антибиотики, некоторые гликозиды морских звезд, обладающие нейропротекторным и усиливающим действие фактора роста нейронов свойствами.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Моделирование черепно-мозговой травмы на мышах линии APPswe/PS1dE9/Blg

Апостол А.А.*, Радченко А.И., Апостол С.В., Кузубова Е.В.
Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород
*alinakum835@gmail.com

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной нейрохирургии и неврологии. По данным статистики, ЧМТ занимает лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации лиц молодого и среднего возраста. Моделирование ЧМТ на лабораторных животных является критически важным для изучения патофизиологических механизмов повреждения головного мозга, а также разработки новых методов диагностики и лечения.

Для моделирования ЧМТ использовали 68099II Precise Impactor (RWD, Китай), насадка 3 мм, скорость 3 м/с, координаты x = 36,2, y = 14,5. Для изучения ЧМТ формировали когорты самцов (n=20, возраст 6 месяцев) контрольных мышей линии APPswe/PS1dE9/Blg (APP/PS1) и C57Bl6/Chg (WT) и двух экспериментальных групп APP/PS1 и WT. Для оценки двигательной активности мышей использовалось программное обеспечение EthoVision, позволяющее автоматически получать показатели, выбранные для анализа параметров: пройденную дистанцию, активность, среднюю скорость всех передвижений в см/сек.

Для изучения влияния ЧМТ на краткосрочную, долгосрочную и пространственную память, был проведен поведенческий тест «Распознавание нового объекта» через 30 дней после удара. Тест основан на врожденном исследовательском поведении грызунов. Животное помещается в пустую арену размером 50 × 50 см (OpenScience, Россия) и в течение 5 минут при домашнем освещении 35-40 Лк находится в ней. Группа APP/PS1 – положительный контроль, WT – отрицательный контроль, APP/PS1-ЧМТ и WT-ЧМТ – экспериментальные группы с черепно-мозговой травмой. В нем оценивались общие локомоторные функции, исследование нового объекта по сравнению со старым, индекс предпочтения и индекс дискриминации [1].

Из полученных результатов можно сказать, что такие показатели как скорость и пройденная дистанция за 5 минут в тесте практически не имеют отличий между группами. Но незначительно изменяются в группе между первым и вторым днем теста, что объяснимо большим количеством затраченного времени возле нового объекта и тем самым уменьшением фазы «активности» в тесте. Индекс предпочтения отражает память животного на знакомые и новые объекты. Статистически значимое отличие имеет группа отрицательного контроля самок с мышами APP/PS1 с ЧМТ и составляет 0,0435. Индекс дискриминации в контексте распознавания нового объекта позволяет выявить предпочтения в изучении нового объекта перед старым. Положительное значение указывает на большее время, проведённое с новым предметом. Между группой отрицательного контроля самок с мышами APP/PS1 с ЧМТ имеется статистическое различие (p= 0,0136).

Таким образом, мы делаем вывод о нарушениях в периренальной коре головного мозга, так как она отвечает за распознавание объекта и запоминание нахождения его в пространстве. Нарушения в её структуре или функциях выражается в отсутствии интереса к новому объекту.

Данная работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-558).

Ссылки:

1. Лысикова Е.А., Кузубова Е.В., Радченко А.И. // *Мол. биол.* **2023**, *1, 85–94*.

Устойчивость сортов винограда к болезням в биоресурсной коллекции ботанического сада НИУ «БелГУ»

Апостол С.В.*, Языкова В.В., Лев С.В., Автина Т.В., Апостол А.А.
Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород
*alinakum835@gmail.com

Биоресурсная коллекция культуры винограда заложена в ботаническом саду Белгородского университета весной и осенью 2022 г. и насчитывает порядка 130 сортов. В основной массе это сорта технического назначения и они являются межвидовыми гибридами, т.к. перспективу в районах укрывного виноградарства имеют сорта межвидового происхождения, отличающиеся повышенной морозостойкостью, что позволяет возделывать растения винограда без укрытия на зиму. Эти сорта выделяются также и повышенной устойчивостью к основным болезням (милдью, оидиум), что значительно облегчает агротехнический уход за насаждениями и улучшает экологическую обстановку в районе их возделывания [1].

Растения винограда поражаются различными болезнями грибного, бактериального и физиологического происхождения. Наиболее распространенными из них и наносящими значительный вред являются: милдью, оидиум, антракноз, альтернариоз.

Был проведен сравнительный анализ устойчивости к грибковым заболеваниям сортов технического винограда в летний период 2023 г. и 2024 г. Показатель осадков составил в летний период 2023 г. 61,3 мм, что способствовало развитию милдью на сортах винограда.

Среднесуточная температура воздуха июня и июля 2024 г. составила 21,5 и 24,7 °С соответственно. Июль и август отличались острым дефицитом осадков, 12 и 43% соответственно. Поэтому поражение милдью (*Plasmopara viticosa*) на растениях винограда в течение вегетативного сезона было незначительным (от 0 до 1,2 балла).

Повышенный температурный режим июля и августа 2024 г. способствовал развитию оидиума (*Oidium tuckeri*) (настоящей мучнистой росы) почти на всех сортах винограда.

Большинство сортов винограда различного генетического происхождения в летний период 2024 г. оказались высокоустойчивы к антракнозу (сорта ВНИИВиВ им. Я.И. Потапенко, СКЗНИИВиВ, а также сорта американского, западноевропейского происхождения) имели степень поражения до 1,0 балла.

В связи с недостатком осадков в вегетационный период 2024 г. (105,8 мм осадков, или 30,4% от нормы, растения винограда в незначительной степени были поражены болезнями (милдью (от 0 до 0,5), оидиум (от 0 до 1,4) и антракнозом (от 0 до 2,2 баллов).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что высокую устойчивость (до 1,0 балла) к милдью в 2023-2024 гг. проявили сорта американского происхождения с участием местных дикорастущих видов *(V. berlandieri, V. riparia, V. lincecumii. V. rupestris* и др.). К ним относятся – Адальмина, Айтаска, Вэлиант, Либерти, Прейри Стар, Сент Кру, Сент Пепин, Фронтиньяк и др., а также франко-американские гибриды (Бако Нуар, Леон Мийо и Сейваль блан).

Данная работа поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Приоритет-2030. Проект № 2512120064.).

Ссылки:

1. Рябчун И.О., Пузырнова В.Г., Дорошенко Н.П. и др. / Русский виноград: сб. науч. тр. – Новочеркасск: Изд-во ФГБНУ ВНИИВиВ **2015**, *1, 178* с.

Структура полисахаридов *Pseudoalteromonas agarivorans* KMM 232: взаимосвязь фенотипической диссоциации с вариабельностью капсульных полимеров

Белова В.С.[1,2*], Романенко Л.А.[1], Кокоулин М.С.[1]
[1]*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток*
[2]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
[*]vladabelova306@gmail.com

До недавнего времени основное внимание научного сообщества было сосредоточено на изучении микроорганизмов, ассоциированных преимущественно с млекопитающими и растениями. В то же время, микроорганизмы, занимающие иные экологические ниши, оставались менее исследованными, несмотря на их ключевую роль в биогеохимических циклах и биотехнологическом потенциале. Особый интерес представляют морские бактерии, которые выработали уникальные адаптивные механизмы, позволяющие им не только выживать, но и активно размножаться в условиях, экстремальных для большинства других микроорганизмов. Высокая солёность, низкие температуры, ограниченная доступность питательных веществ и гидростатическое давление требуют специализированных биохимических и физиологических стратегий, многие из которых остаются малоизученными. Среди биополимеров, продуцируемых бактериями, особое место занимают внеклеточные полисахариды. Эти высокомолекулярные соединения могут либо секретироваться в окружающую среду (экзополисахариды), либо оставаться ассоциированными с клеточной поверхностью (капсульные полисахариды, КПС), формируя защитные структуры.

При культивировании на твердых питательных средах морская грамотрицательная бактерия *Pseudoalteromonas agarivorans* KMM 232 формирует несколько морфологически различных типов колоний. Данный феномен не ограничивается лишь различиями в структуре колоний, но также сопровождается изменением биохимических характеристик. Этот процесс, известный как диссоциация, представляет собой естественный механизм формирования внутрипопуляционной гетерогенности у микроорганизмов. Подобная стратегия, по-видимому, обеспечивает бактериям эволюционные преимущества, позволяя им эффективно адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды. В связи с вышесказанным, нами были исследованы структуры О-специфических полисахаридов (ОПС) и КПС *R*- и *O*-формы бактерии *P. agarivorans* KMM 232. Показано, что обе формы продуцируют идентичные ОПС, но различные КПС. КПС *R*-формы представляет собой пентасахарид, построенный из остатков L-рамнозы, 2-ацетамидо-2,6-дидезокси-D-галактозы, 2-ацетамидо-2-дезокси-D-маннозы и амида 2-ацетамидо-2-дезокси-D-галактуроновой кислоты и L-треонина:

→3)-α-L-Rha*p*-(1→3)-α-D-Fuc*p*NAc-(1→3)-[α-D-Man*p*NAc-(1→4)]-α-D-Gal*p*NAcA(L-Thr)-(1→

КПС *O*-формы, в свою очередь, содержит остатки 3-*O*-сульфат-L-рамнозы, D-рибозы и D-глюкозы:

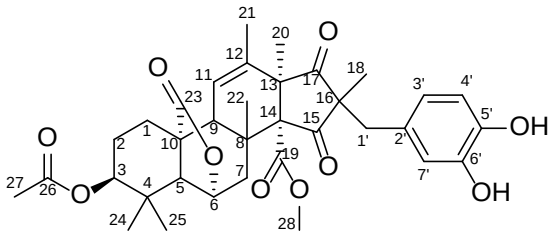
→3)-α-L-Rha*p*-(1→3)-β-D-Rib*f*-(1→4)-[β-D-Glc*p*-(1→2)]-α-L-Rha*p*3S-(1→

Сделан вывод о том, что структуры КПС могут служить хемотаксономическими маркерами разных форм данного штамма бактерии.

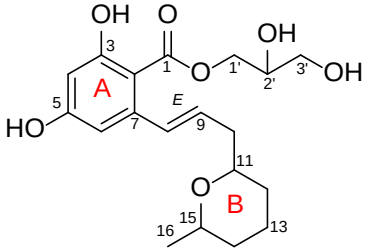
Новый меротерпеноид мероантарктин D и новые поликетиды из морского гриба *Penicillium antarcticum* КММ 4685

Боркунов Г.В.[1,2*], Антонов А.С.[1], Лещенко Е.В.[1,2]
[1]*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток*
[2]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
[*]borkunov_gv@piboc.dvo.ru

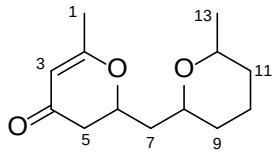
Морские микроскопические грибы представляют собой перспективный источник соединений с уникальной химической структурой и биологическими свойствами [1]. Ранее нашей группой из гриба *Penicillium antarcticum* КММ 4685 были выделены меротерпеноиды цитреогибриддионового типа мероантарктины A–C [2], производные β-резорциловой кислоты резоантарктины A–C [3], способные ингибировать p-гликопротеин в наномолярной концентрации, а также поликетиды – производные кладоспорина [3]. С целью выделения новых биологически активных соединений указанных классов был вновь исследован штамм гриба *Penicillium antarcticum*. При помощи различных хроматографических методов, включая ВЭЖХ, был выделен новый меротерпеноид цитреогибриддионового типа мероантарктин D (**1**), новое производное β-резорциловой кислоты резоантарктин D (**2**), а также четыре новых поликетида антарктины A (**3**) и B (**4**), 14-гидроксиизокладоспорин (**5**) и изоаспиран (**6**). Брутто-формулы и химические структуры соединений установлены на основании анализа масс-спектров высокого разрешения (ВР ИЭР МС), а также анализа данных спектров ЯМР.



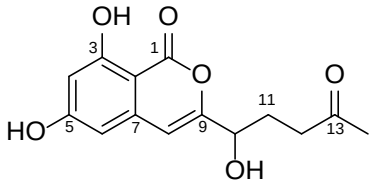
Мероантарктин D (**1**)



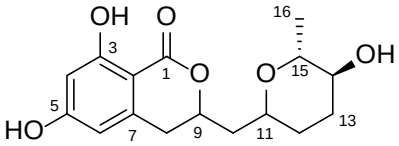
Резоантарктин D (**2**)



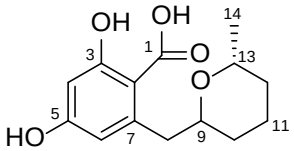
Антарктин A (**3**)



Антарктин B (**4**)



14-гидроксиизокладоспорин (**5**)



Изоаспиран (**6**)

Рисунок 1. Новые метаболиты, выделенные из штамма *P. antarcticum*

Исследование поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2025–2027 годы (соглашение № 075–15-2025-467).

Ссылки:

1. Carroll A.R., Copp B.R., Grkovic T., et al. // *Nat. Prod. Rep.* **2025**, *42*, 257–297.
2. Leshchenko E.V., Antonov A.S., Dyshlovoy S.A., et al. // *J. Nat. Prod.* **2022**, *85*, 2746–2752.
3. Leshchenko E.V., Antonov A.S., Borkunov G.V., et al. // *Mar. Drugs* **2023**, *21*, 178.

Геномный анализ бактерий рода *Vibrio* из морской полихеты как источника природных соединений

Быстрицкая Е.П.*, Куриленко В.В., Исаева М.П.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*ep.bystritskaya@yandex.ru

Морские бактерии являются богатым источником уникальных природных соединений, обладающих разнообразной биологической активностью. Новые технологии высокопроизводительного секвенирования открывают большие возможности для понимания биосинтетического потенциала микроорганизмов в качестве продуцентов ценных метаболитов. Такой подход как «геномный майнинг» позволяет осуществлять поиск новых природных соединений в морской среде с уникальным биохимическим разнообразием и экстремальными условиям, такими как высокая солёность и давление.

В данной работе был выполнен геномный анализ штаммов *Vibrio* из коллекции морских микроорганизмов КММ ТИБОХ ДВО РАН, выделенных из морской полихеты *Chaetopterus cautus*, Поиск генов, ответственных за синтез вторичных метаболитов, был проведен с использованием возможностей специализированного сервера antiSMASH.

В геномах исследуемых штаммов было обнаружено значительное количество кластеров генов вторичных метаболитов, что может быть связано с возможной экологической ролью данных бактерий в организме морской полихеты. Среди генных кластеров интерес представляли гены, ответственные за синтез нерибосомных (NRPS) и рибосомных пептидов (RiPP), бета-лактонов, нуклеозидов. Большинство кластеров было определено как гипотетические. Тем не менее, в геноме штамма *Vibrio chaetopteri* КММ 8419 присутствовал генный кластер, ответственный за синтез дапдиамида - трипептидного антибиотика, формируемого необычными амидными лигазами. Также геном штамма *Vibrio mediterranei* КММ 8437 содержал гены биосинтетического пути для даробактина – нового антибиотика с высокой активностью против грамотрицательных бактерий. На основе проведенного Blast-анализа установлено, что данные кластеры редко встречаются в геномах морских бактерий. Таким образом, бактерии рода *Vibrio*, выделяемые из специфических экологических ниш, например, морских полихет, могут рассматриваться в качестве ценного источника природных соединений с антибактериальной активностью, перспективных для биомедицинского использования. Дальнейшая работа по изучению данных генных кластеров, направленная на установление структур и биоактивности синтезируемых молекул, будет способствовать усилению предсказательной способности геномного подхода в открытии природных соединений.

Исследование поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2025-467.

Роль транскрипционного фактора RUNX3 в злокачественном перерождении кроветворных клеток и выявление препаратов, модулирующих ассоциированные с ним сигнальные каскады, для борьбы с лейкозами

Ведерникова В.О.[1,2*], Спирин П.В.[2], Прасолов В.С.[2]
[1]*Московский физико-технический институт, Долгопрудный*
[2]*Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва*
*vedernikova.vo@phystech.edu

Разработка перспективных подходов к терапии и диагностике злокачественных заболеваний крови является актуальной задачей современной онкобиологии. Значительное число факторов, вовлеченных в онкотрансофрмацию и развитие злокачественного заболевания, остается неустановленным. Обнаружение таких факторов, сигнальных механизмов и конкретных белков представляет существенный интерес как для фундаментальной, так и для прикладной науки.

Известно, что транскрипционные факторы семейства RUNX (RUNX1, RUNX2 и RUNX3) вовлечены в поддержание нормального гемопоэза. Роль RUNX1 при нормальном кроветворении и при онкотрансформациях изучена довольно хорошо, однако роль RUNX3 все еще остается не до конца установленной. Выявление сигнальных механизмов, активность которых ассоциирована с RUNX3, и установление конкретных молекулярных мишеней данного транскрипционного фактора позволит разработать подходы к их модуляции с помощью низкомолекулярных ингибиторов. Включение таких перспективных соединений в существующие схемы лечения лейкозов и лимфом позволит существенно увеличить их эффективность, снизить вероятность развития рецидивов и уменьшить общее токсическое действие применяемых в настоящее время химиотерапевтических средств на организм пациента.

На модели клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с подавленной экспрессией *RUNX3* установлен вклад этого белка в их выживаемость в условиях нормального и пониженного уровня кислорода. Показано, что подавление экспрессии исследуемого гена в зависимости от уровня кислорода приводит к изменению экспрессии генов, ассоциированных со злокачественным перерождением клеток. Нами впервые установлено, что RUNX3 вовлечен в регуляцию аутофагии в злокачественных клетках ОМЛ. Известно, что регуляция аутофагии в условиях гипоксии тесно связана со снижением чувствительности злокачественных клеток к химиотерапевтическому воздействию [1,2]. Обнаружено, что уровень представленности RUNX3 в клетках определяет их чувствительность к Хлорохину – одному из широко изученных ингибиторов аутофагии, который также одобрен FDA для борьбы с рядом патологических состояний, а также Венетоклаксу – низкомолекулярному селективному ингибитору белка Bcl-2, который помимо регуляции апоптоза, также связан с регуляцией аутофагии. В настоящее время Венетоклакс широко применяется для лечения лейкозов. Полученные сведения указывают на то, что многие другие препараты, сходные по своему действию с Венетоклаксом или Хлорохином, могут влиять на механизмы, связанные с RUNX3, и опосредовать чувствительность к известным химиотерапевтическим препаратам. Морские организмы являются перспективными источниками новых соединений, которые обладали бы такими свойствами, и имели бы потенциал для борьбы со злокачественными заболеваниями крови [3,4].

Ссылки:

1. Yang X., Yin H., Zhang Y., et al. // *Int. J. Oncol.* **2018**, *53*(1), 215–224.
2. Lee J.G., Shin J.H., Shim H.S., et al. // *Respir. Res.* **2015**, *16*, 138.
3. Dyshlovoy S.A. // *Mar. Drugs* **2020**, *18*(12), 643.
4. Ruocco N., Costantini S., Costantini M. // *Mar. Drugs* **2016**, *14*(7), 138.

Формирование гибридных покрытий на магниевых имплантатах, полученных искровым плазменным спеканием

Голышева А.А.[1*], Надараиа К.В.[2], Белов Е.А.[2]
[1]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
[2]*Институт химии ДВО РАН, Владивосток*
[*]anastasiagolysheva2003@gmail.com

В настоящее время в медицинском материаловедении разрабатываются новые научные подходы к созданию биоматериалов, по физико-химическим свойствам и структурной организации воспроизводящих архитектонику костной ткани человека, а также обладающих антибактериальными и биоактивными свойствами, включая пролиферативную и противоопухолевую активности. Таким образом, имплантаты нового поколения должны обладать функционально значимыми характеристиками, обеспечивающими успешную остеоинтеграцию и остеосинтез, а также предотвращающими развитие имплантат-ассоциированных инфекций.

Сегодня для решения каждой из обозначенных задач применяются отдельные, не взаимосвязанные между собой методы. Так, ускорение восстановления костной ткани достигается с использованием специализированных лекарственных препаратов, тогда как лечение имплантат-ассоциированных инфекций осуществляется посредством антибиотикотерапии [1]. Однако данные подходы могут вызывать нежелательные системные реакции, демонстрируют ограниченную эффективность и, как правило, позволяют устранить лишь один из аспектов рассматриваемой проблемы.

В данной работе предложен новый подход к формированию гибридных покрытий на магниевых имплантатах, полученных методом искрового плазменного спекания (ИПС), с включением биоактивных веществ, обеспечивающих таргетную доставку для ускорения регенерации костной ткани, предотвращения развития имплантат-ассоциированных инфекций, а также проявляющих противоопухолевую активность.

На первом этапе методом искрового плазменного спекания из порошковой смеси магния и карбоната кальция были получены 3D-образцы. Далее посредством метода плазменного электролитического оксидирования (ПЭО) на их поверхности сформирован базовый кальций-фосфатный слой с развитой пористой структурой. На завершающем этапе на ПЭО-покрытие был нанесен гибридный слой на основе полидофамина, включающий в себя менахинон-7, ванкомицин и золедронат, что обеспечило совокупность остеогенной, антибактериальной и противоопухолевой активности. Морфологические особенности и элементный состав материалов были изучены методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), энергодисперсионного анализа (ЭДС) и оптического профилирования. Анализ полученных данных подтвердил присутствие кальций-фосфатных соединений, а также биоактивных компонентов в покрытии. Установлено, что поверхность имплантатов обладает развитым микрорельефом, благоприятствующим адгезии клеток. Измерения смачиваемости покрытий подтвердили их высокую гидрофильность. Механические испытания установили, что полимерный компонент способствует повышению износостойкости покрытия.

Таким образом в ходе работы были созданы 3D-образцы из смеси порошка магния и карбоната кальция с пористым ПЭО-покрытием и гибридным слоем, обладающим остеогенной, антибактериальной и противоопухолевой активностью, что открывает перспективы для полифункциональных магниевых имплантатов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-73-10044.

Ссылки:

1. Marang-Van de Mheen P.J., Bragan Turner E., et al. // *BMC Musculoskeletal Disorder* **2017**, *18*, 207.

Глюкоцереброзиды морской звезды *Leptasterias polaris acervata*: установление строения и биологическая активность

Захаренко В.М.[1,2*], Маляренко Т.В.[1,2], Иванчина Н.В.[1], Чингизова Е.А.[1]
[1]*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток*
[2]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
[*]zakharenko.vm@yandex.ru

Сфинголипиды – класс органических соединений, являющихся производными алифатических аминоспиртов и проявляющих широкий спектр биологической активности, включающей противоопухолевую, антифунгальную, антибактериальную и другие [1–3].

Продолжая наши исследования липидов морского происхождения, мы уточнили строение и изучили биологическую активность глюкоцереброзидов морской звезды *Leptasterias polaris acervata*, собранной в 2016 году во время научно-исследовательской экспедиции НИС «Академик Опарин» в Чукотское море.

Установленные ранее методами ИК, ЯМР и масс-спектрометрии химические структуры соединений **1**–**4** (Рисунок 1) были уточнены. В частности, подтверждена принадлежность остатка глюкозы к D-ряду методом алкоголиза с (2*R*)-2-октанолом, последующего ацетилирования и ГЖХ анализа полученных производных в сравнении со стандартными образцами. *R*-конфигурация 2-гидроксижирной кислоты определена путем сравнения оптического вращения свободной жирной кислоты в хлороформе с литературными данными для соответствующих соединений.

Были исследованы антимикробная, цитотоксическая и цитопротекторная активность соединений **1**–**4**, а также их способность ингибировать уреазу.

Все соединения эффективно ингибировали уреазу, в концентрациях до 100 мкМ не обладали гемолитической активностью по отношению к эритроцитам человека, а также не влияли на жизнеспособность кардиомиоцитов H9c2, измеренную в анализе МТТ.

Примечательно, что соединение **1** продемонстрировало значительную защиту кардиомиоцитов H9c2 от токсического действия $CoCl_2$, в то время как соединения **2** и **4** продемонстрировали эффективность в смягчении цитотоксичности, опосредованной TNF-α, вероятно, за счёт ингибирования воспалительного пути, зависящего от NF-κB.

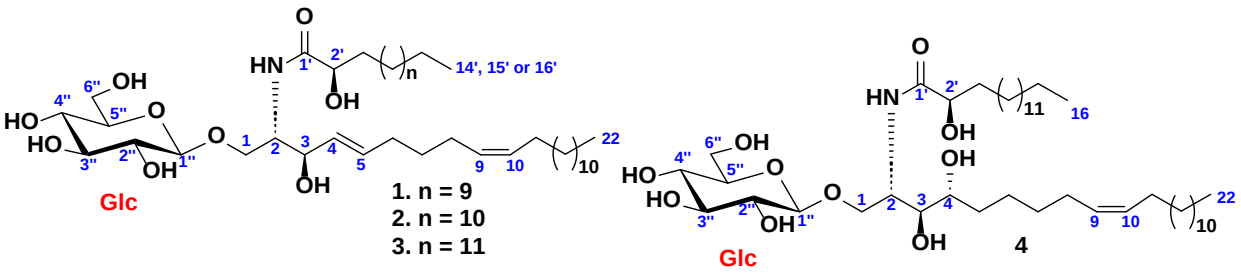


Рисунок 1. Химические структуры соединений **1**–**4**

Ссылки:
1. Malyarenko T.V., Kicha A.A., Stonik V.A., et al. // *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 330.
2. Wang X., Zhao M., Xia G., et al. // *Food Frontiers.* **2024**, *5*, 2015–2042.
3. Pendyala M., Parvataneni R., Krishna N., et al. // *Nat. Prod. Sci.* **2003**, *9*(3), 117–142.

Роль длинной некодирующей РНК Chaserr в эпигенетической регуляции клеточных процессов

Зубрицкий А.В.[1*], Будкина А.Ю.[1], Медведева Ю.А.[1]
[1] *ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва*
[*]a.zubrit@gmail.com

До наступления современной геномной эры предполагалось, что количество генов, кодирующих белки, отражает сложность организма. Однако позже стало понятно, что сложность организмов сильнее коррелирует со сложностью регуляторных программ, чем с числом белок-кодирующих генов. Один из важнейших механизмов регуляции экспрессии генов – эпигенетическая регуляция, включающая химические модификации нуклеотидов ДНК и РНК, посттрансляционные модификации гистоновых белков, а также активность различных некодирующих РНК, включая т.н. длинные некодирующие РНК (днкРНК).

Способы участия днкРНК в регуляции клеточных процессов разнообразны и включают в себя участие в сигнальных каскадах, прямые и непрямые взаимодействия с миРНК, мРНК, днкРНК, ДНК и отдельными белками или белковыми комплексами [1]. ДнкРНК могут взаимодействовать с другими РНК непосредственно в момент транскрипции или опосредованно. Тем не менее, для большинства эпигенетических модификаций механизм специфического нацеливания белков-эффекторов на определенные локусы в геноме и роль днкРНК в этом процессе изучен не полностью. Несмотря на то, что количество некодирующих РНК у многих организмов сравнимо с количеством белок-кодирующих генов, функции большинства нкРНК не установлены.

днкРНК Chaserr (CHD2 adjacent, suppressive regulatory RNA) транскрибируется с одной и той же цепи ДНК непосредственно перед белок-кодирующим геном CHD2, а часть ее последовательности и экзон-интронная структура являются консервативными для всех позвоночных животных [2]. Гомозиготные делеции как в последовательности CHASERR, так и CHD2, летальны, а гетерозиготные – приводят к серьезным неврологическим нарушениям, поскольку совместная транскрипция CHASERR и CHD2 необходима для поддержания целевого уровня белка Chd2 [3]. Ранее в нашей группе был предложен механизм участия днкРНК (в частности, Chaserr) в регуляции транскрипции различных генов за счет комплементарных взаимодействий с растущими транскриптами [4]. Для поиска РНК, участвующих во взаимодействиях с днкРНК Chaserr, мы провели селективную аффинную адсорбцию днкРНК Chaserr, выделенной из клеточных ядер, на биотинилированных магнитных частицах с последующим высокопроизводительным секвенированием связавшихся с ней РНК.

Ссылки:

1. Dey Ghosh R., Guha Majumder S. // *Cancers* **2022**, *14*, 5590.
2. Rom A., Melamed L., Gil N., et al. // *Nat. Commun.* **2019**, *10*(1), 5092.
3. Ganesh V.S., Riquin K., Chatron N., et al. // *New Engl. J. Med.* **2024**, *391*, 1511–1518.
4. Antonov I., Medvedeva Y. // *Genes* **2020**, *11*, 1483.

Разработка методики для стабильного выделения двуцепочечной РНК из штамма *E. coli* HT115 без использования фенола

Иванов А.А.[1,2*], Голубева Т.С.[1,3]
[1]*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*
[2]*Новосибирский государственный университет, Новосибирск*
[3]*Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград*
[*]a.ivanov2@g.nsu.ru

Методики контроля патогенов сельскохозяйственных растений, основанные на применении двуцепочечной РНК (дцРНК), являются перспективной альтернативой химическим пестицидам. Распыляемая дцРНК может проникать внутрь клеток, воздействуя на экспрессию целевых генов как патогена, так и растения-хозяина по механизму РНК-интерференции. Такой подход характеризуется высокой специфичностью и отсутствием сопутствующего загрязнения окружающей среды [1].

Актуальной проблемой в разработке и получении дцРНК-препаратов является наработка целевой молекулы. Синтез в *E. coli* является легко масштабируемым и недорогим методом по сравнению с *in vitro* транскрипцией и химическим синтезом. Существующие методики выделения дцРНК из культуры бактерий подразумевают использование дорогих реагентов и значительные временные затраты на очистку от ДНК и нецелевой РНК [2].

В данной работе мы предлагаем альтернативный протокол выделения дцРНК из *E. coli* HT115, позволяющий провести очистку целевой молекулы от белков, ДНК и низкомолекулярной РНК за одно осаждение без использования фенола.

Разработанный нами протокол включает на первом этапе тепловой лизис бактерий. Далее полученный лизат обрабатывается ДНКазой, затем добавляется метанол и хлороформ для осаждения белков в интерфазу. Целевая фракция осаждается из супернатанта центрифугированием в растворе ПЭГ и NaCl для очистки от примеси низкомолекулярной РНК. Осадок дважды промывается этанолом и растворяется в деионизованной воде. Данная методика позволяет получать за одно осаждение очищенную от примесей фракцию РНК.

В серии выделений содержание целевой молекулы во фракции оставалось стабильным в районе 25% от всей РНК. Суммарный выход дцРНК при использовании протокола в значительной мере зависит от ее содержания в исходном лизате, то есть от условий культивирования [3]. В данной работе этот параметр в среднем составил 0.4 ± 0.12 мкг/мл культуры бактерий. Для фенол-хлороформной экстракции выход дцРНК был несколько выше 0.66 ± 0.3 мкг/мл. Но содержание целевой дцРНК при выделении фенол-хлороформом оставалось на уровне 9%, что требует дополнительных этапов очистки.

Разработанный протокол дает возможность выделять дцРНК из большого объема культуры, а стабильно высокое содержание целевой молекулы позволяет непосредственно использовать выделенную РНК в экспериментах. При необходимости полученная дцРНК может быть подвергнута дополнительным этапам очистки, как и в случае фенол-хлороформного выделения, однако ни один из них не обеспечивает полного удаления примесей.

Применение разработанной методики будет оправдано в лабораториях, занимающихся как фундаментальными, так и прикладными исследованиями РНК-интерференции. Для масштабирования технологии для применения в сельском хозяйстве могут потребоваться корректировки описанного в данной работе протокола.

Работа поддержана бюджетным проектом № FWNR-2025-0020.

Ссылки:

1. Hernández-Soto A., Chacón-Cerdas R. // *Int. J. Mol. Sci*. **2021**, *22*, 12148.
2. Verdonckt T.W., Vanden Broeck J. // *Front. Physiol*. **2022**, *13*, 836106.
3. Guan R., Chu D., Han X., et al. // *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, *9*, 753790.

Активация экспрессии генов с помощью модифицированных олигонуклеотидов, таргетирующих вторичные структуры в ДНК и РНК

Камзеева П.Н.[1*], Шепелев Н.М.[2], Федоров Д.[2], Орешков С.[1], Северов В.[3], Климанова А.[2], Рубцова М.П.[2], Аралов А.В.[1,3]

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

[2] *Московский государственный университета имени М.В. Ломоносова, Москва*

[3] *Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Н.В. Лопухина, Москва*

[*]polinabast@yandex.ru

Ряд заболеваний характеризуется дефицитом функционального белка. В то время как для селективного подавления экспрессии существуют универсальные подходы с применением антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), возможности восстановления функции ограничены частными случаями регуляции сплайсинга [1]. В связи с этим, целью работы является разработка новых методов таргетной активации экспрессии генов.

Предложенный нами подход предполагает «расплетение» вторичных структур в промоторах или 5’-нетранслируемых областях (5’-НТО). В качестве модельных объектов мы выбрали G-квадруплексы (G4) из промотора гена *cKIT* [2] и 5’-НТО мРНК *Bcl-2* [3], оказывающие ингибирующее действие на экспрессию.

Мы синтезировали низкомолекулярное соединение G-unclamp, потенциально способное «выдергивать» остатки гуанина из квадруплексных G тетрад за счет образования с ними множественных водородных связей [4]. С помощью ряда физико-химических методов (спектроскопии кругового дихроизма и ^{1}H ЯМР) и молекулярно-биологических методов (двойной люциферазный тест и кПЦР) были показаны дестабилизирующий эффект соединения на G4 cKIT1 и способность повышать эффективность транскрипции на >40% в зависимости от клеточной линии.

Мы также синтезировали ряд 2’-OMe-олигонуклеотидов (2’-OMe-ОДН), которые содержат модификацию G-clamp с аналогичной G-unclamp способностью образовывать множественные водородные связи с остатками гуанина. Было апробировано два подхода с таргетированием участков внутри собранного G4 cKIT1, а также с захватом фланкирующих его фрагментов. Два ОДН продемонстрировали способность повышать эффективность экспрессии гена-репортера под промотором гена *cKIT* до 40%, причем наиболее эффективным оказался ОДН, захватывающий 3’-фланкирующую последовательность.

В рамках разработанного подхода, были синтезированы G-clamp-модифицированные 2’-OMe-ОДН, нацеленные на rG4, который ингибирует инициацию трансляции в 5’-НТО мРНК *Bcl-2*. Было определено влияние ОДН на трансляцию репортерной мРНК с 5’-НТО мРНК *Bcl-2*.

В целом, был разработан подход к активации экспрессии G4-регулируемых генов с помощью G-clamp-модифицированных ОДН. Полученные результаты могут найти применение в сфере клеточных технологий, а также в терапии патологий, характеризующихся повышенным апоптозом [5].

Проект поддержан грантом Российского научного фонда № 24-15-00236.

Ссылки:

1. Crooke S.T., Baker B.F., Crooke R.M., et al. // *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20*, 427–453.
2. Flanagan W.M., Wolf J.J., Olson P., et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 3513–3518.
3. Ducani C., Bernardinelli G., Högberg B., et al. // *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10205–10213.
4. Shahid R., Bugaut A., Balasubramanian S. // *Biochemistry* **2010**, *49*, 8300–8306.
5. Duan J.L., Liu J.J., Ruan B., et al. // *Nat. Aging.* **2023**, *3*, 258–274.

Разработка технологии получения экзополисахаридов на основе органических отходов агропромышленного комплекса

Кириченко А.А.*, Бикташева Л.Р.
Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань
*A.Kirichenko696@yandex.ru

В условиях растущего интереса к экологически безопасным и устойчивым технологиям восстановления природных ресурсов и повышения эффективности нефтедобычи поиск инновационных решений становится критически важным. Одним из перспективных направлений является использование природных биополимеров – экзополисахаридов (ЭПС), способных изменять реологические свойства среды, стабилизировать эмульсии и повышать нефтеотдачу [1,2]. Несмотря на значительное число работ в данной области, механизмы действия и оптимальные условия применения ЭПС остаются недостаточно изученными, что определяет актуальность исследований.

На раннем этапе работы было выделено 37 штаммов микроорганизмов, из которых отобрано 10 наиболее эффективных продуцентов экзополисахаридов. Для снижения себестоимости и повышения экологичности процесса в качестве субстратов использовались отходы агропромышленного комплекса, что показало высокую эффективность и позволило подобрать оптимальные условия культивирования.

Дальнейшее исследование включало выделение и характеристику ЭПС, определение их поверхностно-активных и эмульгирующих свойств. Полученные данные подтвердили потенциал ЭПС, как перспективных биополимеров для задач нефтедобычи и биоремедиации. В частности, штамм *Sphingomonas echinoides* продемонстрировал способность снижать поверхностное натяжение до 28,3 мН/м и обеспечивать высокую эмульгирующую активность (50%).

Завершающим этапом экспериментов стало тестирование на модели нефтяного пласта – песчаной колонке. В качестве контрольного варианта использовалась закачка рассола, а в экспериментальных сериях – очищенные экзополисахариды. Результаты показали, что ЭПС способствуют изменению гидродинамики фильтрации и вытеснению углеводородов, обеспечивая увеличение нефтеотдачи по сравнению с контролем.

Таким образом, проведённые исследования подтвердили перспективность использования бактериальных экзополисахаридов в качестве экологически безопасных агентов для повышения нефтеотдачи и биоремедиации нефтезагрязнённых сред. Полученные данные создают основу для дальнейшей разработки технологий, адаптированных к условиям конкретных нефтяных месторождений.

Ссылки:

1. Ji S., Li H., Wang G.H., et al. // *Int. J. Biol. Macromol*. **2020**, *162*, 1816–1824.
2. Li Y., Xu L., Gong H., et al. // *Energy & Fuels* **2017**, *31*, 3960–3969.

Разработка технологии получения новых IQ-пептидов Кунитц-типа морской анемоны *Heteractis magnifica*, обладающих анальгетической и противовоспалительной активностью

Колмыкова А.И.*, Климович А.А., Кветкина А.Н.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*kolmykova.ai@dvfu.ru

Пептиды Кунитц-типа представляют собой структурную группу пептидов (6 кДа), имеющих консервативный домен, стабилизированный тремя дисульфидными связями. Они широко представлены в большинстве живых организмов и способны проявлять различные биологические активности посредством регуляции сериновых протеаз, ионных каналов и рецепторов [1].

Ранее в транскриптоме морской анемоны *Heteractis magnifica* было обнаружено мультигенное подсемейство пептидов Кунитц-типа, названное HCIQ, которое насчитывает более 80 транскриптов, кодирующих 24 изоформы [2]. Наиболее представленные изоформы HCIQ-пептидов, полученные путем рекомбинантной продукции в бактериальной системе *Escherichia coli*, обладают протеаз-ингибирующей, антирадикальной, противовоспалительной и нейропротективной активностью [2,3]. Более того, пептид HCIQ2c1 проявляет анальгетический эффект посредством модуляции термочувствительного TRPA1 канала [4].

В данной работе представлен подход к получению экспрессионных конструкций, кодирующих изоформы HCIQ6c10 и HCIQ6c15, оптимизация условий экспрессии целевых продуктов и определение биологической активности полученных пептидов. Эти изоформы отличаются от HCIQ2c1 заменами Gly40Glu в последовательности HCIQ6c10 и Gly40Glu/His50Arg в случае HCIQ6c15 (Рисунок 1). Используя метод сайт-направленного мутагенеза на основе плазмидного вектора pET32b/HCIQ2c1, содержащего HCIQ2c1-кодирующую последовательность, нами было получено две экспрессионные конструкции, содержащие мутации Gly40Glu и/или His50Arg. Клоны клеток *E. coli* штамма BL21(DE3), трансформированные рекомбинантными плазмидами, были использованы для экспрессии целевых генов. Клетки были разрушены. Выделение пептидов осуществлялось по подобранной схеме, включающей разрушение клеток ультразвуком, выделение гибридного белка с помощью металл-аффинной хроматографии, гидролиз бромцианом и очистку целевых пептидов с помощью ВЭЖХ. Согласно данным МАЛДИ-ВП МС, молекулярные массы HCIQ6c10 и HCIQ6c15 составили 6424 и 6407 Да соответственно. Показано, что оба пептида ингибируют трипсин и в дозе 0,1 мг/кг оказывают достоверный анальгетический и противовоспалительный эффекты в модели AITC-индуцированного ноцицептивного поведения мышей CD-1.

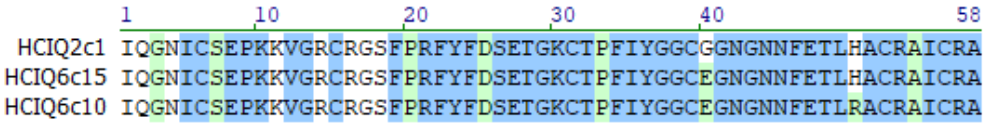


Рисунок 1. Выравнивание последовательностей HCIQ-пептидов Кунитц-типа морской анемоны *H. magnifica*. Идентичные и консервативные аминокислотные остатки показаны голубым и зеленым цветом соответственно

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-00116.

Ссылки:

1. Mourão C.B.F., Schwartz E.F. // *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 2069–2112.
2. Kvetkina A., Leychenko E., Chausova V., et al. // *Sci. Rep*. **2020**, *10*, 4205.
3. Kvetkina A., Pislyagin E., Menchinskaya E., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 5115.
4. Kvetkina A.N., Klimovich A.A., Deriavko Y.V., et al. // *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 431.

Антиоксидантная активность фракций бурых водорослей *Sargassum pallidum*, собранных в бухте Аякс Японского моря

Коми А.*, Соколова Л.И., Мягчилов А.В.
Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия
*alfakomi25@gmail.com

Исследована антиоксидантная активность фракций бурой водоросли *Sargassum pallidum*, полученных в результате экстракции биоматериала 70% этанолом, тетрахлорметаном (ТХМ), дихлорметаном (ДХМ), водой и этилацетатом (ЭА). Фракция, полученная экстракцией этилацетатом, проявила наиболее высокую антиоксидантную активность по сравнению с фракциями, полученными экстракцией другими растворителями. Восстанавливающая способность фракции превышает активность аскорбиновой кислоты (АС), что согласуется с литературными данными [1].

Методом циклической вольтамперометрии проведено ранжирование антиоксидантной активности фракций: этилацетат > тетрахлорметан > дихлорметан> вода. Однако анализ методом FRAP показал некоторые различия в ранжировании: ЭА > водный> ТХМ > ДХМ (Рисунок), что связано, по-видимому, со структурными особенностями компонентов фракций, окислительно-восстановительными потенциалами и влиянием pH среды [2].

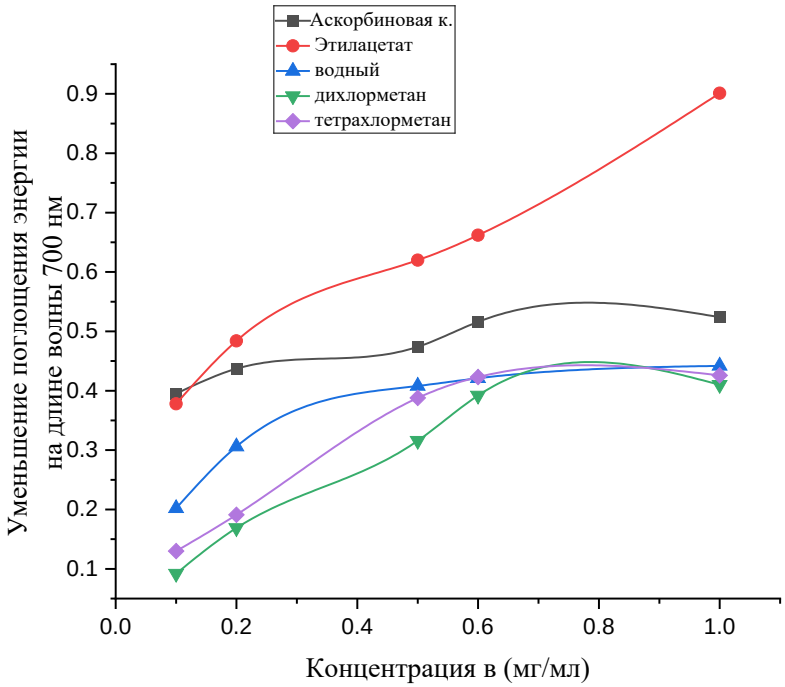


Рисунок. Антиоксидантная активность фракций по методу FRAP

Таким образом, *S. pallidum*, произрастающая в Японском море, является перспективным источником биологически активных соединений с выраженным антиоксидантным потенциалом.

Ссылки:
1. Ye H., Zhou C., Sun Y., et al. // *Eur. Food Res. Technol.* **2009**, *230* (1), 101–109.
2. Khiya Z., Oualcadi Y., Gamar A., et al. // *J. Chem.* **2021**, *2021* (1), 8585313.

Морской гриб *Penicillium yezoense* КММ 4679 – перспективный источник «молекул-кандидатов»

Лещенко Е.В.[1,2*], Боркунов Г.В.[1,2], Попов Р.С.[1], Жидков М.Е.[2], Чингизова Е.А.[1,2], Юрченко Е.А.[1]
[1]*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток*
[2]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
[*]Leshchenko.ev@dvfu.ru

За последнее десятилетие количество новых природных соединений, выделяемых из морских грибов, ежегодно остаётся на высоком уровне [1]. Вторичные метаболиты грибов обладают фармацевтическим потенциалом и играют решающую роль в разработке новых лекарств [2]. Так, была обнаружена серия поликетидов декалинового типа, паллидопениллины [3] и зостеропениллины [4, 5], продуцентами которой являлись грибы рода *Penicillium* серии *Thomiorum* из КММ. Суммарно из трех штаммов было выделено 33 новых соединения этой серии, некоторые из которых оказались перспективными для дальнейшего их рассмотрения в качестве «молекул-кандидатов» для создания лекарственных препаратов. Однако, использование грибного штамма-продуцента в качестве биотехнологического источника фармакологически значимых молекул является затруднительным ввиду небольшого выхода активных метаболитов, по сравнению с неактивными. В нашем исследовании в стандартную рисовую среду для масштабированного культивирования *P. yezoense* КММ 4679 добавляли 100 мкМ $MgCl_2$. В результате применения данного подхода удалось выделить 14 новых метаболитов, принадлежащих к вышеуказанной серии, и увеличить выход некоторых ранее выделяемых поликетидов этой серии. При этом, биологически неактивный паллидопениллин A (Pal) является биосинтетическим предшественником AcPal [5]. В результате был разработан метод получения полусинтетического AcPal из паллидопениллина A (Pal), физико-химические характеристики и биологическое действие которого являются такими же, как и действие AcPal микробного происхождения из *P. yezoense* КММ 4679. С целью увеличения выхода целевых вторичных метаболитов гриба *P. yezoense* КММ 4679 была применена стратегия «Один штамм – много соединений» (OSMAC) [6]. Таким образом, штамм гриба *P. yezoense* КММ 4679, культивируемый с использованием стратегии «Один штамм – много соединений» (OSMAC) в комплексе с применением методов направленного органического синтеза для получения целевых полусинтетических производных, можно рассматривать в качестве биотехнологического источника молекул, обладающих фармацевтическим потенциалом.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 22-73-00190, гранта РНФ 25-73-20049 и программы Приоритет 2030 24-01-1.04-0019.

Ссылки:

1. Carroll A.R., Copp B.R., Grkovic T., et al. // *Nat. Prod. Rep*. **2025**, *42*, 257–297.
2. El-Seedi H.R., Refaey M.S., Elias N., et al. // *Nat. Prod. Bioprospect.* **2025**, *15*(1), 13.
3. Sobolevskaya M.P., Leshchenko E.V., Hoai T.P., et al. // *J. Nat. Prod*. **2016**, *79*(12), 3031–3038.
4. Afiyatullov S.S., Leshchenko E.V., Berdyshev D.V., et al. // *Mar. Drugs*, **2017**, *15*, 46.
5. Leshchenko E.V., Chingizova E.A., Antonov A.S., et al. // *Mar. Drugs* **2024**, *22*, 22070317.
6. Pinedo-Rivilla C., Aleu J., Durán-Patrón R. // *Mar. Drugs* **2022**, *20*, 84.

Кардиопротекторная активность дезоксоизоаустамидных алкалоидов

Нестеренко Л. Е.*, Юрченко Е.А.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*nesterenko_le@piboc.dvo.ru

Целью данного исследования было оценить кардиопротекторную активность 16*α*,17*α*-дигидрокси-дезоксидигидроизоаустамида (**1**) и 16*β*,17*α*-дигидрокси-дезоксидигидроизоаустамида (**2**) [1], выделенных ранее из морского гриба *Penicillium hispanicum* КММ 4689 (Рисунок 1А). Используя нормальные кардиомиоциты линии H9c2, моделировали хроническую гипоксию (48 ч) с помощью добавления в среду хлорида кобальта (II) (500 мкМ) и острую ишемию/реперфузию путем замены среды на фосфатно-солевой буфер на 5 ч и затем возврата к полной культуральной среде на 21 ч.

Культивирование кардиомиоцитов в присутствии $CoCl_2$ приводило к снижению жизнеспособности клеток H9c2 на 58% через 48 часов (Рисунок 1Б). 16*α*,17*α*-дигидрокси-дезоксидигидроизоаустамид (**1**) и 16β,17α-дигидрокси-дезоксидигидроизоаустамид (**2**) в концентрации 10 мкМ повышали жизнеспособности клеток H9c2, обработанных $CoCl_2$, на 15,9% и 21,9% соответственно.

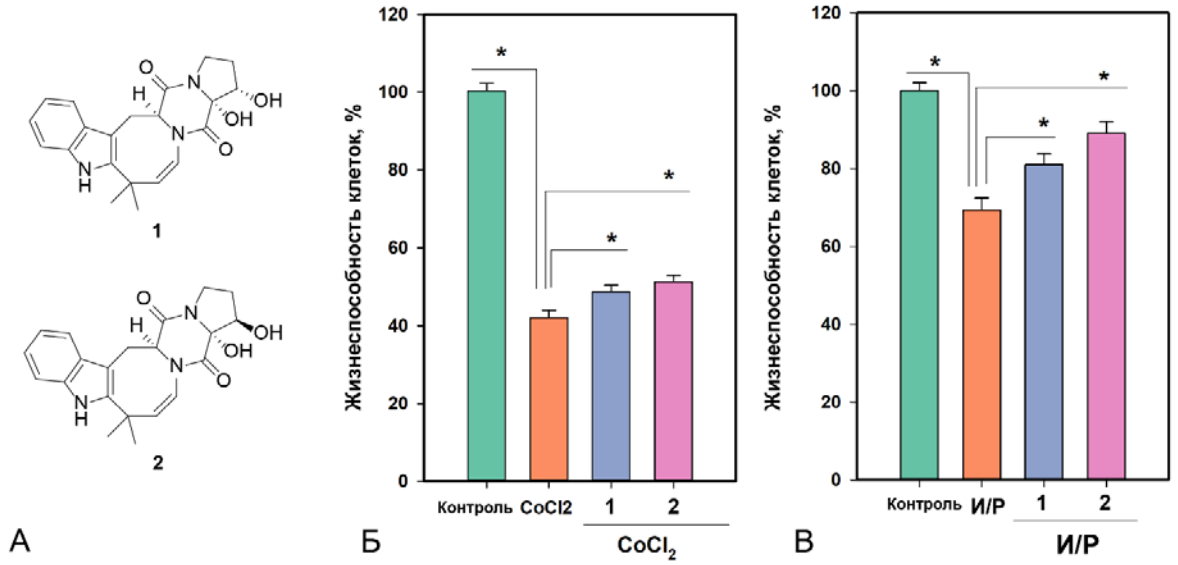


Рисунок 1. Структуры исследованных соединений (А), влияние **1** и **2** на жизнеспособность клеток H9c2, обработанных $CoCl_2$ (Б) и И/Р (В).

При острой ишемии/реперфузии (И/Р) отмечалось снижение жизнеспособности клеток H9c2 на 30,7% (Рисунок 1В). Соединения **1** и **2** (10 мкМ) вызывали повышение жизнеспособности клеток H9c2, обработанных И/Р, на 16,8% и 28,6% соответственно.

Оба соединения снижали повышенный уровень митохондриальных активных форм кислорода в клетках H9c2, что сопровождалось повышением внутриклеточной активности СОД. Однако экспериментальные данные и расчёты методом молекулярного докинга показали, что только соединение **2** может предотвращать взаимодействие антиоксидантного транскрипционного фактора Nrf2 с его негативным регулятором Keap1, а действие соединения **1** затрагивает другие, пока не выявленные, механизмы.

Таким образом, эти соединения являются интересными для дальнейшего изучения их кардиопротекторной активности.

Ссылки:

1. Zhuravleva O.I., Antonov A.S., Trang V.T.D., et al. // *Mar. Drugs* **2021**, *19*, *32*.

Исследование формирования и физико-химических свойств многокомпонентных ДНК/РНК комплексов

Новикова С.В.[1,2*], Канарская М.А.[1,2], Ломзов А.А.[1,2]
[1]*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*
[2]*Новосибирский государственный университет*
[*]s.kosvintseva@g.nsu.ru

Нуклеиновые кислоты (НК) и их производные занимают ключевое место в биологических процессах живых организмов. Синтетические фрагменты НК – олигонуклеотиды, способны образовывать разнообразные вторичные структуры, среди которых можно выделить протяжённые конкатамерные комплексы и более компактные самоограниченные комплексы. Последние формируются в результате взаимодействия липких концов конкатамерных комплексов, что приводит к образованию замкнутых структур. Возможность влияния на структуру НК и, следовательно, регуляторные функции открывает перспективы использования нуклеиновых кислот в различных применениях и делает их изучение важной задачей.

Ранее в ИХБФМ СО РАН были исследованы конкатамерные и самоограниченные комплексы, образованные ДНК или РНК цепями [1, 2]. Больший интерес представляют структуры, которые образуются при взаимодействии ДНК и РНК цепей, что связано с возможностью их дальнейшего применения в клеточных исследованиях.

Целью работы является исследование формирования самоограниченных комплексов нуклеиновых кислот и изучение их физико-химических свойств.

Объектом исследования являлись олигомеры, состоящие из пары декануклеотидных блоков, соединенных нуклеотидным линкером различной длины. Исследована термостабильность комплексов, формируемых такими олигомерами с помощью метода термической денатурации с оптической регистрацией сигнала. Молекулярность самоограниченных комплексов определяли на основании подвижности в геле и далее подтверждали путем добавления РНК-опенера и определения числа дополнительно образующихся структур при анализе подвижности комплексов в геле. Показана воспроизводимость получаемых результатов.

Методом термической денатурации с оптической регистрацией сигнала исследована термическая стабильность 40 ДНК/РНК комплексов. Значения температур плавления комплексов находятся в диапазоне от 36 до 49 °C. Электрофоретический анализ позволил оценить подвижность исследуемых комплексов в геле. Установлено, что размер линкеров определяет тип образующихся структур: конкатамерные или самоограниченные комплексы различной молекулярности. На основе сравнения термодинамических данных и электрофореграмм для систем РНК/ДНК, ДНК/ДНК и РНК/РНК построена подробная тепловая карта, отражающая закономерности формирования самоограниченных и конкатамерных комплексов.

Работа выполнена при поддержке проекта Министерства науки и высшего образования № 075-15-2022-263 и в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН №123021600208-7.

Ссылки:

1. Zamoskovtseva A.A., Golyshev V.M., Kizilova V.A., et al. // *RSC Adv.* **2022**, *12*, 6416–6431.
2. Kanarskaya M.A., Pyshnyi D.V., Lomzov A.A. // *Molecules* **2023**, *29*, 10.

Координационные полимеры высокомолекулярных нафтеновых кислот

Патрушев М.Г.*, Струк Д.А., Суховерхов С.В.
Институт химии ДВО РАН, Владивосток
*patrushev@ich.dvo.ru

Нафтеновые кислоты (НК) — класс алициклических карбоновых кислот с одной или несколькими карбоксильными группами; их массовая доля в нефти составляет 0,01–3%. Особую группу составляют высокомолекулярные НК (ВНК, ARN-кислоты) с четырьмя карбоксильными группами и 60–83 атомами углерода; их концентрация в сырой нефти не превышает 0,005%. Предполагаемый источник ВНК — микроорганизмы домена Archaea [1], обитающие в нефтяных пластах.

Образование нафтенатных отложений представляет серьезную проблему при добыче нефти, особенно на стадии подготовки высокообводнённых нефтей [2]. В начале XXI века при исследовании состава нафтенатных отложений масс-спектрометрией высокого разрешения были обнаружены ВНК. Отложения солей ВНК зафиксированы в Нигерии, на шельфовых месторождениях Великобритании, Норвегии, Юго-Восточной Азии, а в России — на объектах «Сахалин-2», в нефтяных эмульсиях Самотлора и месторождений Удмуртии [3].

Квантово-химическое моделирование показало, что ВНК при взаимодействии с ионами кальция и других двухвалентных и трехвалентных металлов образуют не простые соли, а координационные (ионные) полимеры линейной структуры. Реакция поликоординации протекает на границе раздела фаз нефть-вода или в эмульсиях нефть-вода (Рисунок 1).

1 – нефть, 2 – эмульсия нефть - вода, где протекает реакция поликоординации ВНК с ионами кальция, магния и др., 3 – вода, добываемая попутно с нефтью, 4 – осадок координационных полимеров ВНК

Рисунок 1. Пример образования координационных полимеров ВНК. Образец отобран из сепаратора 1-й ступени V-0202 на платформе ПА-Б в январе 2025 г

Все ВНК независимо от структуры способны к поликоординации с образованием координационных полимеров. Реакция протекает при pH > 6,5 и требует концентрации ионов металлов (Ca^{2+}, Mg^{2+} и др.) не менее 300–400 мг/л; в кислой среде полимеры разрушаются. Её скорость существенно возрастает при интенсивном перемешивании, воздействии переменного электрического поля и нагреве свыше 65 °C.

Таким образом, одной из основных причин образования нафтенатных отложений и эмульсий при добыче и первичной подготовке нефти является образование координационных полимеров ВНК с ионами двухвалентных и трехвалентных металлов.

Результаты получены с использованием оборудования ЦКП «Дальневосточный центр структурных исследований» ИХ ДВО РАН.

Ссылки:

1. Barros E.V., Filgueiras P.R., Lacerda V.Jr., et al. // *Fuel* **2022**, *319*, 123775.
2. Lutnaes B., Brandal Ø., Sjöblom J., et al. // *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 616–620.
3. Кунаев Р.У., Глухова И.О., Патрушев М.Г., и др. // *Нефтяное хозяйство* **2023**, *3*, 89–94.

Оценка химического состава малоизученных растений российского Дальнего Востока

Попов Р.С.*, Новожилова Е.В., Дудкин Р.В., Дмитренок П.С.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*rs.popov@outlook.com

Растительный мир российского Дальнего Востока отличается высоким уровнем биоразнообразия и наличием уникальных эндемичных видов, многие из которых традиционно применяются в восточной медицине. В то же время химический состав значительной части растений остается практически неизученным, что ограничивает перспективы их практического использования.

В рамках данной работы проведено исследование химического состава четырёх видов дальневосточных растений: *Meehania urticifolia* (Miq.) Makino (Lamiaceae), *Plagiorhegma dubium* Maxim. (Berberidaceae), *Patrinia rupestris* (Pall.) Dufr. (Caprifoliaceae) и *Caragana ussuriensis* (Regel) Pojark. (Fabaceae). Химический состав *M. urticifolia* и *P. rupestris* остается сравнительно малоизученным, в то же время *P. dubium* и *C. ussuriensis* остаются практически неизученными в химическом отношении. Более того, российские образцы указанных растений ранее не подвергались химико-аналитическим исследованиям.

Для каждого объекта были получены экстракты метаболитов различной полярности, которые были проанализированы методами ультраВЭЖХ-МС/МС с использованием специфических колонок и градиентов растворителей. Полученные данные позволили обнаружить широкий круг соединений, среди которых были обнаружены как известные метаболиты, так и новые соединения. Обработка полученных данных выполнена с применением современных программных решений для анализа природных соединений, а также молекулярного сетевого анализа. Аннотация известных соединений осуществлялась с использованием актуальных спектральных библиотек. Для неизвестных метаболитов рассчитывались молекулярные формулы, на основе анализа экспериментальных данных определялись химические классы соединений и в ряде случаев предполагались химические структуры. Оценка метаболомных профилей с использованием методов многомерного статистического анализа позволила выявить как общие, так и высокоспецифичные группы метаболитов для каждого растения. Кроме того, для *P. dubium и C. ussuriensis* изучено распределение обнаруженных компонентов по отдельным частям растений.

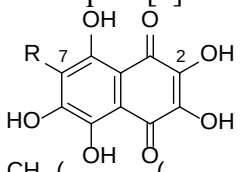
Полученные результаты подтверждают, что растения Дальнего Востока России обладают богатым и разнообразным химическим составом, включающим как известные биологически активные соединения, так и широкий спектр потенциально новых метаболитов. Эти результаты создают основу для дальнейших углублённых фитохимических и фармакологических исследований.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-24-00397.

Метаболический профиль тригидроксиметилнафтазарина - функционального аналога эхинохрома

Савельева А.Е.*, Попов Р.С., Ануфриев В.Ф.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*zakirova@piboc.dvo.ru

Тригидроксиметилнафтазарин (**1a**) – эффективный антиоксидант и кардиопротектор (Рисунок 1). Его биологическая активность сравнима с активностью эхинохрома (**1b**), субстанции лекарственного препарата Гистохром [1].



1 R: CH_3 (**a**), C_2H_5 (**b**), CD_3 (**c**).

Рисунок 1. Тригидроксиметилнафтазарин (**1a**), эхинохром (**1b**) и тригидрокси(метил-d_3)нафтазарин (**1c**)

Целью настоящего исследования являлось установление строения метаболитов тригидроксиметилнафтазарина, выделенных из экскретов мышей. Для установления структуры метаболитов, образующихся при введении субстрата **1a**, был использован метод хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения, с использованием d_3-метки. С этой целью был синтезирован тригидрокси(метил-d_3)нафтазарин (**1c**). Исходным субстратом в синтезе **1c**, являлся диметиловый эфир спинохрома D [2].

Ранее, при анализе почечных экскретов мышей после введения **1b**, методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения, с использованием d_3-метки, кроме эхинохрома, в смеси, состоящей из десяти метаболитов, были детектированы его 2-, 3-метоксипроизводные, их 2-, 3-, 6-моноглюкурониды, моноглюкурониды 2,3-, 2,6-, 3,6-диметоксипроизводных эхинохрома [3], а также два производных (тетрагидроксиэтил-1,4-нафтохинонил)оксимочевины [4].

Анализ почечных экскретов мышей, при введении соединения **1c** методом ВЭЖХ-МС/МС позволил выявить, кроме исходного субстрата **1a**, двенадцать продуктов метаболизма, а именно: два соединения с *m/z* 268.05, которые соответствуют 2(3)-метоксипроизводным **1a**, их 6-метокси изомеры в смеси не были обнаружены, хотя продукты их дальнейших превращений были детектированы. Эти соединения были найдены среди шести продуктов с *m/z* 444.08, которые являются моноглюкуронидами монометиловых эфиров **1a** (у эхинохрома их было три). Поскольку структуры метаболитов устанавливались путем сравнения значений их времён удерживания с T_R метаболитов эхинохрома, вопрос о строении трех из шести моноглюкуронидов монометиловых эфиров **1a** остается открытым. Также в смеси присутствовали три моноглюкуронида диметиловых эфиров, как и у эхинохрома, и одно производное нафтохинонилмочевины.

Таким образом, для девяти из двенадцати метаболитов, детектированных в почечных экскретах мышей, методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения, с использованием дейтериевой метки, в сочетании с методом сравнения и соотнесения времен удерживания, было установлено взаимное расположение всех заместителей, то есть строение продуктов метаболизма тригидроксиметилнафтазарина (**1a**).

Ссылки:

1. Anufriev V.Ph., Novikov V.L., Maximov O.B., et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 587.
2. Pelageev D.N., Panchenko M.N., Pokhilo N.D., et al. // *Chem. Nat. Comp.* **2008**, *44*, 719.
3. Zakirova A.E., Popov R.S., Makhan′kov V.V., et al. // *Chem. Nat. Comp.* **2023**, *59*, 21.
4. Zakirova A.E., Popov R.S., Makhan′kov V.V., et al. // *Chem. Nat. Comp.* **2023**, *59*, 906.

Цитотоксичность аналога 2-арахидоноилглицерина и синергетический эффект с лизофосфатидилинозитом при раке молочной железы: роль метаболической активации ЦОГ-2

Хаддур Н.[1,2*], Акимов М.Г.[1], Грецкая Н.М.[1], Шерстяных Г.Д.[1], Безуглов В.В.[1]
[1]*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва*
[2]*Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный*
[*]nisreenkhadour75@gmail.com

Эндоканнабиноидная система представляет собой новую мишень для терапии рака. Основной эндоканнабиноид 2-арахидоноилглицерин (2-АГ) действует через активацию рецепторов CB1/CB2 и TRPV1 [1, 2]. При раке действие 2-АГ может быть как про-, так и антипролиферативным, и зависит от контекста. В то же время, ось лизофосфатидилинозитол (ЛФИ)/GPR55 способствует прогрессии рака молочной железы [3]. Ключевым является то, что взаимодействия между сигнальными путями 2-АГ и ЛФИ не являются аддитивными, потенциально модулируя активность друг друга посредством гетеродимеризации рецепторов. Данное исследование впервые изучает влияние 2-АГ на жизнеспособность клеток и его модуляцию ЛФИ на шести различных линиях клеток рака молочной железы, что восполняет критический пробел в понимании сигналинга эндоканнабиноидов при раке для разработки терапии.

Для преодоления нестабильности 2-АГ был разработан его синтетический аналог – 2-арахидоноил-1,3-дифторопропанол (2-АДФП). Метод молекулярного докинга подтвердил, что 2-АДФП сохраняет сродство к рецепторам CB1 и CB2, аналогичное 2-АГ. 2-АДФП не проявлял про-пролиферативного эффекта в диапазоне концентраций 1–50 мкМ, но индуцировал цитотоксичность в диапазоне 50–150 мкМ во всех клеточных линиях. Важнейшим результатом является то, что ЛФИ потенцировал цитотоксичность 2-АДФП во всех опухолевых клеточных линиях (за исключением нетрансформированной линии MCF-10A). Блокада рецепторов показала, что в реализации этого синергизма в клетках BT-474 и BT-20 участвует рецептор CB2, а в клетках MCF-7, SK-BR-3 и MDA-MB-231 – как CB2, так и TRPV1. Обработка ингибиторами рецептора инозитолтрифосфата (IP3), ингибиторами CREB и ЦОГ-2, а также добавление антиоксиданта в двух модельных клеточных линиях снижала цитотоксичность 2-АДФП.

Предложена двухэтапная модель цитотоксичности аналога 2-АГ: активация CB2/TRPV1 индуцирует экспрессию ЦОГ-2, окисляющей 2-АГ до проапоптотических метаболитов. Этот прорывной механизм открывает путь к созданию целевых противоопухолевых препаратов нового поколения. Однако двойственная роль ЦОГ-2 требует селективного контроля её активности для подавления проопухолевых эффектов при сохранении проапоптотического потенциала.

Ссылки:

1. Sugiura T., Waku K. // *Chem. Phys. Lipids* **2000**, *108*(1-2), 89–106.
2. Petrosino S., Schiano Moriello A., Cerrato S., et al. // *Br. J. Pharmacol* **2016**, *173*, 1154–1162.
3. Ford L.A., Roelofs A.J., Anavi-Goffer S., et al. // *Br. J. Pharmacol* **2010**, *160*, 762–771.

Поиск перспективных штаммов продуцентов для разработки новых инсектицидов и гербицидов

Хмель О.О.[1,2,3*], Дубовик В.Р. [3], Лукина Е.Г.[3], Павлова Н.А. [3], Юрченко А.Н.[1,3], Берестецкий А.О.[3]

[1]*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток*

[2]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*

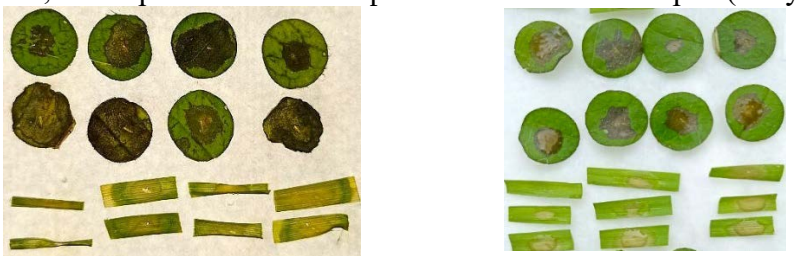
[3]*Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений, Пушкин, Санкт-Петербург*

[*]khmel.oo@dvfu.ru

Проблема возникновения резистентных к пестицидам вредных организмов актуальна для стран с развитым сельским хозяйством. Для борьбы с ними требуется грамотная ротация химических препаратов с различными механизмами действия, подбор синергетических смесей, а также внедрение новых химических и биологических средств защиты растений. Целью исследования является скрининг штаммов морских грибов из Коллекции морских микроорганизмов (КММ) ТИБОХ ДВО РАН как возможных продуцентов инсектицидов и гербицидов.

Было отобрано 52 штамма морских грибов из различных объектов, собранных в Японском, Чукотском, Охотском морях, Южно-Китайском море и на тихоокеанской стороне Курильских островов, и получены экстракты их культур.

Фитотоксическая активность экстрактов была исследована в тесте на прорастание салата-латука и тесте с образованием некротических зон на листьях бодяка полевого (*Cirsium arvense*) и пшеницы (*Triticum aestivum*). Наиболее выраженное фитотоксическое действие показали 10 экстрактов. Экстракт *Trichotecium roseum* КММ 4193 вызвал образование «зелёных островков» на листьях бодяка, а экстракт *Arthrinium* sp. КММ 4705 – их хлороз (Рисунок 1).



А Б

Рисунок 1. Симптомы поражения сегментов листьев *Cirsium arvense* и *Triticum aestivum*, вызванные 0.5%-ми экстрактами *Trichotecium roseum* КММ 4193 (А) и *Arthrinium* sp. КММ 4705 (Б) через 5 суток после обработки

Острую токсичность в отношении личинок пчелиной огневки (*Galleria mellonella*) проявил только экстракт *Arthrinium* sp. КММ 4705, вызвавший гибель всех личинок насекомого. Экстракт *Alternaria alternata* КММ 4097 вызвал заметную задержку в развитии личинок по сравнению с контролем. Под действием экстракта *Trichotecium roseum* КММ 4193 происходил кратковременный паралич личинок. Репеллентный эффект, когда личинки отказывались от корма, оказали 12 экстрактов.

Анализ ВЭЖХ МС хроматограмм экстрактов, проявивших активность, подтвердил большое количество неидентифицированных в них соединений и перспективность детального изучения морских изолятов рода *Arthrinium*.

Таким образом, экстракты некоторых штаммов морских грибов из КММ ТИБОХ ДВО РАН показали выраженную фито- и энтомотоксичность, что делает их перспективными кандидатами для разработки экологически безопасных средств защиты растений.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда №24-46-00005.

Синтез и исследование физико-химических свойств нафтооксазольных и хлорнафтооксазольных олигонуклеотидов

Чеботарев Д. В.*
Новосибирский государственный университет, Новосибирск
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск
*d.chebotarev@g.nsu.ru

Олигонуклеотиды (ОН) находят широкое применение для выполнения целого ряда прикладных задач: они используются как праймеры в ПЦР анализе, как молекулярные зонды и в терапевтических целях. Однако нативные олигонуклеотиды не всегда обладают требуемым набором физико-химических свойств: кислотно-основных, сольватационных, флуоресцентных. Одним из решений данной проблемы является химическая модификация олигонуклеотидов, которая может быть осуществлена в рамках их автоматического твердофазного синтеза. Особый интерес представляет модифицирование фосфатных остатков. К настоящему моменту хорошо изучены фосфорамидные производные нуклеиновых кислот (НК), в частности бензоазольные [1] и фосфорилгуанидиновые ОН [2].

Объектом исследования данной работы стали нафтооксазольные и хлорнафтооксазольные производные ОН. Предполагается, что увеличение размера π-системы модифицирующего остатка по сравнению с бензоазольными модификациями приведёт к появлению ярко выраженных флуоресцентных свойств и создаст потенциал для их применения в качестве молекулярных зондов.

На первом этапе исследований синтезированы декатимидилаты, содержащие одну нафтооксазольную или хлорнафтооксазольную модификацию вблизи одного из концов цепи или в её середине, автоматическим твердофазным амидофосфитным методом синтеза. Чистоту полученных ОН подтверждали методами обращённо-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии и денатурирующего полиакриламидного гель-электрофореза, а структуру — методом масс-спектрометрического анализа.

Термическую стабильность комплексов модифицированных декатимидилатов с нативным комплементарным олигонуклеотидом исследовали методом термической денатурации с оптической регистрацией сигнала. Зарядовое состояние модифицированного фосфатного остатка устанавливали методом электронной спектроскопии. Для каждого зарядового состояния определяли квантовый выход флуоресценции свободных олигонуклеотидов и их комплексов с ДНК методом флуоресцентной спектроскопии и изучали кинетику флуоресценции в режиме счёта одиночных фотонов.

Подтверждена высокая чистота полученных олигонуклеотидов. Установлено, что введение одной нафтооксазольной и хлорнафтооксазольной модификаций приводит к понижению термической стабильности комплексов в среднем на 5,2 и 4,7 °C соответственно. Продемонстрировано, что при переходе из одноцепочечного состояния в двухцепочечное существенно возрастает как интенсивность флуоресценции, так и её квантовый выход для обеих модификаций и обоих зарядовых состояний. Анализ кривых для кинетики флуоресценции показал существование двух конкурирующих процессов.

Ссылки:

1. Yushin I.I., Golyshev V.M., Novgorodtseva A.I., et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2024**, *740*, 150997.
2. Chubarov A.S., Oscorbin I.P., Filipenko M.L. // *Diagnostics* **2020**, *10*(11), 872.

Синтез магнитных наночастиц для адресной доставки церагенинов

Шандурский В.А.*, Надараиа М.А.
Институт химии ДВО РАН, Владивосток
*slava.shandurskiy@mail.ru

Магнитные наночастицы (МНЧ) — наноразмерные объекты, обладающие способностью реагировать и управляться под воздействием внешнего магнитного поля. Благодаря своим уникальным свойствам, такие наночастицы широко используются в области нанотехнологий и медицины, особенно при разработке систем целенаправленной доставки лекарственных средств. В процессе функционализации МНЧ с использованием фармакологических или биологически активных веществ они образуют стабильные комплексы, которые способны преодолевать клеточные мембраны и тканевые барьеры, обеспечивая доставку активных веществ непосредственно к целевым участкам организма. Для связывания биоактивных веществ с магнитными наночастицами применяются специальные линкерные молекулы, которые обеспечивают стабильность комплекса и позволяют контролировать высвобождение активных компонентов.

В рамках данной работы в качестве линкерного соединения использовался полидофамин (ПДА), обладающий универсальными адгезивными свойствами, что обеспечивает стабильное связывание биоактивных веществ с магнитными наночастицами. В качестве активного компонента применялся CSA-131 (cationic steroid antimicrobials, CSA-131), представляющий собой соединение позднего поколения катионных стероидных антибиотиков. Этот препарат характеризуется исключительно высокой эффективностью в подавлении роста патогенной микрофлоры и обладает выраженными противоопухолевыми свойствами. Создание наночастиц с включением данного вещества расширяет возможности применения таких систем в области медицины, позволяя использовать их для комплексной антибиотикотерапии, химиотерапии онкологических заболеваний и целенаправленного воздействия на опухолевую ткань.

МНЧ Fe_3O_4 были синтезированы методом осаждения и окисления нитрат-ионами раствора сернокислого железа и хлорного железа. После синтеза наночастицы подвергались модификации с помощью ПДА, что позволило провести их биофункционализацию. В дальнейшем к поверхности наночастиц с ПДА ковалентным образом присоединяли биоактивное соединение CSA-131. Согласно результатам измерения синтезированных частиц, полученные МНЧ являются наноразмерными. Анализ полученных образцов методом РФЭС подтвердил успешность получения как Fe_3O_4-ПДА, так и Fe_3O_4-ПДА-CSA.

Дополнительные исследования показали, что наночастицы с CSA-131 проявляют выраженную цитотоксическую активность против культуры *Staphylococcus aureus* по сравнению с контрольными образцами. Эти результаты свидетельствуют о том, что после ковалентного связывания с ПДА свойства антибиотика CSA-131 сохраняются, что подтверждает эффективность выбранной методики синтеза.

Таким образом, в рамках данной работы были успешно разработаны наночастицы на основе Fe_3O_4, функционализированные полидофамином и связанным с ним антибактериальным агентом CSA-131. Полученные комплексы демонстрируют высокую антибактериальную активность в отношении *S. aureus*, что указывает на сохранение биологической активности антибиотика после его ковалентного присоединения к поверхности наночастиц.

Ссылки:

1. Haleem A., Javaid M., Singh R.P., et al. // *Global Health J.* **2023**, *7* (2), 70–77.
2. Liu S., Yu B., Wang S., et al. // *Adv. Colloid Interface Sci.* **2020**, *281*, 102165.

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

Астеросапонины прегнанового типа из дальневосточной морской звезды *Distolasterias nipon*: выделение, установление строения и биологическая активность

Архангельская В.С.[1,2], Маляренко Т.В.[1,2]*, Чингизова Е.А.[1], Иванчина Н.В.[1]
[1]*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток*
[2]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
*malyarenko-tv@mail.ru

Среди многочисленных низкомолекулярных метаболитов морских звезд (тип Echinodermata, класс Asteroidea) доминирующее положение занимают полярные стероидные соединения, которые были обнаружены практически во всех изученных видах. Полярные стероидные соединения морских звезд включают в себя три основных структурных типа: полигидроксистероиды, гликозиды полигидроксистероидов (моно-,би-, а также тригликозиды) и астеросапонины (в основном, пента- и гексаозиды). Стероидные метаболиты морских звезд проявляют разнообразную биологическую активность: противоопухолевую, нейритогенную, противовоспалительную и другие, что придает их исследованиям не только фундаментальный, но и прикладной характер.

С химической точки зрения «классические» астеросапонины представляют собой стероидные олигогликозиды, агликоны которых имеют $\Delta^{9(11)}$-двойную связь, окисленную боковую цепь, сульфатную группу при С-3 и углеводную цепь при С-6 стероидного ядра. Олигосахаридные цепи астеросапонинов чаще всего содержат пять или шесть моносахаридных остатков, разнообразие которых довольно ограничено. Наиболее часто встречаются: хиновоза, глюкоза, фукоза, ксилоза и галактоза. Реже в астеросапонинах обнаруживают арабинозу, 3-ОМе-хиновозу и 6-дезокси-ксило-4-гексулозу. Стоит отметить, что все моносахаридные остатки относятся к D-ряду, представлены в пиранозной форме и связаны друг с другом и агликоном β-гликозидными связями. Исключением является арабиноза, которая относится к L-ряду, может встречаться как в пиранозной, так и в фуранозной формах, а также образует α-гликозидную связь с соседним моносахаридным остатком.

Боковые цепи астеросапонинов весьма разнообразны и насчитывают на сегодняшний день 38 различных вариаций. Чаще всего боковые цепи астеросапонинов являются холестановыми или могут быть гомо- (эргостановые и стигмастановые) или нор- типа (например, 24- или 26-норхолестановые), а также иметь дополнительные атомы кислорода (гидрокси-, кето- или эпокси-группы) и двойную связь. В более редких случаях боковые цепи астеросапонинов могут содержать всего два атома углерода как, например, в молекуле прогестерона, и относиться к прегнановому типу. Ранее предполагалось, что такой тип коротких боковых цепей является продуктом ретро-альдольного распада боковых цепей с гидроксильной группой при С-20 и кето-группой при С-23. Однако в настоящее время считается, что прегнановые боковые цепи синтезируются собственными ферментными системами морских звезд.

Ранее группой итальянских исследователей из морской звезды *Distolasterias nipon* было выделено четыре новых астеросапонина – нипогликозиды A–D. Все выделенные соединения имели окисленные холестановые боковые цепи. Продолжая исследования астеросапонинов из морской звезды *Distolasterias nipon,* нами была выделена серия астеросапонинов прегнанового типа, включая одно новое соединение – нипогликозид E – и пять ранее известных. Структура нового соединения была установлена при помощи методов ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, а также химических трансформаций. Для выделенных соединений была исследована противомикробная, гемолитическая, цитопротекторная и противовоспалительная активность.

Составление метаболической цепочки синтеза агроцина-84 и перспективы его гетерологичной экспрессии в дрожжах *Pichia pastoris*

Белаш Е.А.[1,2*], Щербаков Д.Н.[1,2]
[1] *Алтайский государственный университет, Барнаул*
[2] *ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово*
[*]ekaterina.belash1@gmail.com

Агроцин-84 – антибиотик, продуцируемый бактерией *Agrobacterium radiobacter* (штамм K84), который эффективно подавляет рост фитопатогенных штаммов *Agrobacterium tumefaciens*. Биосинтез данного соединения контролируется генами, расположенными в плазмиде pAgK84 [1]. Однако природная система синтеза имеет ряд ограничений, включая невысокую продуктивность и узкий круг бактерий-продуцентов. Метилотрофные дрожжи *Pichia pastoris* (*Komagataella phaffii*) обладают высокой секреторной эффективностью, стабильной геномной интеграцией генетических конструкций, а также набором общедоступных генноинженерных инструментов для метаболической инженерии [2].

В данной работе представлен подход к реконструкции метаболического пути синтеза агроцина-84 в дрожжах *P. pastoris*, который может стать перспективной альтернативой для масштабируемого производства этого вещества. В ходе исследования был проведён биоинформатический анализ нуклеотидной последовательности pAgK84. Данная плазмида (44 420 п.н.) содержит три группы генных кластеров: области, кодирующие репликацию и перенос плазмиды, гены биосинтеза, экспорта и иммунитета к агроцину-84, гены с неизвестной функцией. Были выявлены гены - *agnA, agnB, agnC, agnD agnE, angF, angG*, ответственные за биосинтез агроцина-84. На основе полученных данных была разработана стратегия переноса и оптимизации данного пути для экспрессии в эукариотической системе.

Важным этапом работы стала адаптация бактериальных генов для работы в дрожжах. Для этого была выполнена оптимизация кодонного состава выбранных генов с учётом предпочтений *P. pastoris* с целью повышения эффективности трансляции. Отдельные гены, участвующие в синтезе агроцина-84, были собраны из олигонуклеотидов и интегрированы в геном *P. pastoris*, что подтверждено методами ПЦР и секвенирования. Данные гены были поставлены под контроль различных промоторов, включая сильный метанол-индуцибельный промотор P_{AOX1}, а также сильные конститутивные промоторы P_{TDH3}, P_{TEF1}, P_{GCW14} и P_{PDC}. В работе использовались методы редактирования генома, основанные на рекомбинации генов-мишеней и селективных маркеров (*Sh ble, kan, amdS*). Параллельно нами начата работа по разработке безмаркерной системы редактирования генома с использованием рекомбиназы Flp/FRT ранее охарактеризованной у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*.

В дальнейшем планируется завершить сборку полной метаболической цепочки в дрожжах и провести функциональные тесты, включая анализ продукции агроцина-84 с помощью ВЭЖХ и масс-спектрометрии. Успешная реализация проекта откроет новые возможности для биотехнологического производства агроцина-84, а также послужит моделью для переноса других бактериальных биосинтетических путей в эукариотические системы.

Исследование выполнено при поддержке гранта губернатора Алтайского края от 19 ноября 2024 г. № 30-2024-004229.

Ссылки:

1. Kim J.G., Park B.K., Kim S.U., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 8846–8851.
2. Wu X., Cai P., Yao L., et al. // *Eng. Microbiol.* **2023**, *3*, 100094.

Вольтамперометрический электронный язык на основе модифицированных цеолитами стеклоуглеродных электродов для идентификации фармацевтических препаратов тимолола по производителю

Булышева Е.О.*, Зильберг Р.А.
[1]*Уфимский университет науки и технологий, Уфа*
*elenabulysheva@mail.ru

Тимолола малеат, (S)-(-)-1-(трет-бутиламино)-3-[(4-морфолино-1,2,5-тиадиазол-3-ил)окси]-2-пропанола малеат, представляет собой β-адренергический блокатор, применяемый для лечения таких офтальмологических заболеваний, как эссенциальная гипертензия, глазная гипертензия, хроническая открытоугольная глаукома и др. В настоящее время фармацевтический препарат «Тимолол» выпускается множеством различных производителей, в связи с чем определение действующего вещества в офтальмологических растворах, таблетках и моче имеет большое значение с биологической и фармакологической точек зрения.

В настоящем исследовании разработана новая современная вольтамперометрическая мультисенсорная система «электронный язык» [1] на основе стеклоуглеродных электродов, модифицированных полиэлектролитным комплексом хитозана N-сукцинил-хитозана с алюмосиликатными (MFI, BEA, FAU, CHA) и алюмофосфатными (AEL, AFI) цеолитами [2,3] для идентификации фармацевтических препаратов «Тимолол» различных производителей. Для разработки мультисенсорной системы на композитных сенсорах с перекрёстной чувствительностью были зарегистрированы дифференциально-импульсные вольтамперограммы препаратов семи производителей: Окупрес-Е (АО «Кадила Фармасьютикалз Лимитед», Индия), Тимолол Реневал (АО «ПФК Обновление», Россия), Тимолол Солофарм («Гротекс ООО», Россия), Окумед (АО «Сентисс Фарма Пвт. Лтд» Индия), Тимолол-ДИА (АО «ДИАФАРМ Институт молекулярной диагностики», Россия), Тимолол МЭЗ (АО «Московский эндокринный завод», Россия), Тимолол Белмедпрепараты (АО «Белмедпрепараты», Беларусь). Полученные данные свидетельствуют о незначительных отличиях по форме вольтамперограмм, токам пиков и потенциалам окисления, в связи с чем решить задачу идентификации в явном виде невозможно. Для повышения надежности вольтамперометрического распознавания препаратов тимолола применили хемометрические методы МГК и SIMCA-классификацию. Анализ полученных данных показал, что одно- и двухсенсорные системы демонстрируют неудовлетворительные результаты при идентификации препаратов тимолола, образуя пересекающиеся кластеры на плоскости главных компонент (ГК). Доля ошибочно распознанных образцов достигает 100%. В случае трехсенсорной системы вольтамперограммы образуют на плоскости ГК непересекающиеся кластеры, что позволяет идентифицировать фармацевтические препараты тимолола по производителю. Доля верно распознанных образцов составляет 100%. Ошибки II рода не превышают 20%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 23-73-00119.

Ссылки:

1. Zilberg R., Bulysheva E., Teres Y., et al. // *Chim. Tech. Acta* **2025**, *12*, 12204.
2. Zilberg R., Teres Yu., Agliulin M., et al. // *Electroanalysis* **2024**, *36*, e202300375.
3. Zilberg R, Maistrenko V., Teres Yu. et al. // *J. Anal. Chem.* **2023**, *78*, 933–944.

Мультисенсорная система типа «электронный язык» для идентификации энантиомеров атенолола

Волкова А.А.*, Зильберг Р.А.
Уфимский университет науки и технологий, Уфа
*av002852@gmail.com

Эффективность и безопасность многих фармацевтических препаратов напрямую зависят от их энантиомерной чистоты. Например, только S-атенолол проявляет терапевтическую активность, поэтому современной тенденцией улучшения качества лекарств является замена рацемической субстанции на энантиомерно чистое действующее вещество. В связи с этим необходим экспрессный, высокоэффективный и экономичный способ контроля энантиомерной чистоты атенолол-содержащих фармацевтических препаратов, особенно учитывая их широкое применение. Применение мультисенсорного подхода [1,2] представляет собой перспективное решение для обеспечения контроля качества препаратов атенолола.

Данная работа посвящена разработке новой мультисенсорной системы для распознавания энантиомеров атенолола по их природе. Она состоит из двух вольтамперометрических сенсоров на основе пастового электрода из графитированной термической сажи Carboblack C, модифицированного хиральными селекторами из комплексов никеля (II) на основе (S)-2-(N-бензилпролил)аминобензофенона и глицина (S)-Ni1 и (S)-2-аминогептановой кислоты (S,S)-Ni2, взятых в соотношении 1 массовая часть комплекса к 100 массовых частей Carboblack C. Обработка массива вольтамперометрических данных осуществлялась путем сочетания метода главных компонентов (МГК) и метода формального независимого моделирования классовых аналогий (SIMCA). Для проверки системы были использованы модельные растворы чистых энантиомеров атенолола и их рацемической смеси.

Таблица 1. Результаты SIMCA классификации 1 мМ модельных растворов энантиомеров атенолола на фоне фосфатного буферного раствора с pH=6,86 (n = 15, P = 0,95) при скорости сканирования потенциала 20 мВ/с на двухсенсорной системе ПЭ/(*S*)-Ni1 и ПЭ/(*S*,*S*)-Ni2

ОС* / ТО**	ПЭ/(*S*)-Ni1 + ПЭ/(*S*,*S*)-Ni2		
	R	*S*	*R*/*S*
R	100	0	0
S	0	100	0
R/*S*	0	0	100

Из предоставленных данных (Таблица 1) SIMCA классификации следует, что необходимая эффективность идентификации энантиомеров атенолола достигается при использовании разработанной двухсенсорной системы.

Ссылки:

1. Zilberg R.A., Teres Y.B., Bulysheva E.O., et al. // *Electrochim. Acta* **2025**, *529*, 146309.
2. Zilberg R.A., Maistrenko V.N., Kabirova L.R., et al. // *Anal. Methods* **2018**, *10*, 1886–1894.

Рекомбинантная хитиназа 19 семейства морской бактерии *Vibrio jasicida* KMM 6838 с противомикробным действием

Горошкова Ю.Р.[1], Носкова Ю.А.[1,2], Пентехина Ю.К.[1], Сейткалиева А.В.[2], Недашковская О.И.[2], Балабанова Л.А.[1,2]

[1] *Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток*

[2] *Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, г. Владивосток*

*goroshkova_yr@piboc.dvo.ru

Целью исследования является изучение свойств и противомикробной активности новой рекомбинантной хитиназы ChitVjs, выделенной из штамма *Vibrio jasicida*, для оценки ее потенциала в разработке новых биопрепаратов в условиях растущей устойчивости патогенов к антибиотикам.

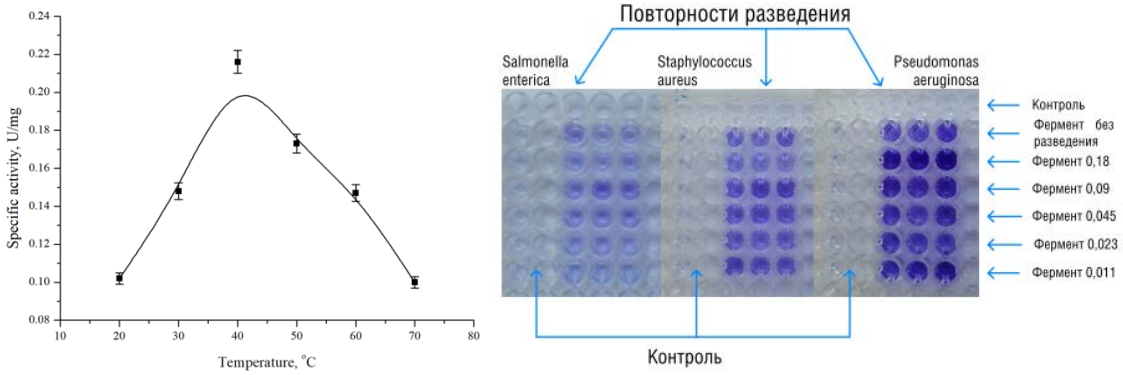


Рисунок 1. Зависимость активности хитиназы от температуры и антибиопленочная активность рекомбинантной хитиназы ChitVjs в отношении патогенных бактерий, выделенных из пищевых продуктов. На панели справа указана концентрация фермента (мг/мл)

В результате проведенной работы была успешно клонирована, экспрессирована и очищена хитиназа ChitVjs с молекулярной массой 63 кДа; установлено, что фермент проявляет максимальную активность при 40 °C (Рисунок 1) и pH 7,0, его активность подавляется SDS, β-меркаптоэтанолом, ЭДТА, но активируется дитиотреитолом, а также, что рекомбинантная хитиназа эффективно подавляет образование биопленок пищевыми штаммами *Staphylococcus aureus* и *Salmonella enterica*, демонстрируя выраженный антибиопленочный эффект (рис. 1).

Ссылки:

1. Pentekhina I., Nedashkovskaya O., Seitkalieva A., et al. // *Microorganisms* **2023**, *11*, 2255.

ГХ-МС анализ природных антиоксидантов, синтезируемых оксифильными бактериями озера Байкал

Дмитриева М.Е.*, Шелковникова В.Н., Тельнова Т.Ю., Баталова А.А., Белышенко А.Ю., Липатова О.Е., Аксёнов-Грибанов Д.В.
Иркутский государственный университет, Иркутск
*marriee.dmitrieva@gmail.com

Бактерии играют ключевую роль в природном синтезе биологически активных соединений, обеспечивая до 70% известных веществ, применяемых в современной медицине, фармацевтике и агропромышленности [1]. Особый интерес представляют оксифильные микроорганизмы — малорассмотренная, но перспективная группа, обладающая значительным биосинтетическим потенциалом. Уникальные экологические условия озера Байкал, отличающиеся высоким уровнем растворённого кислорода, формируют благоприятную среду для их роста и метаболической активности. Исследование этих микроорганизмов открывает возможности для выявления новых природных метаболитов, обладающих фармакологической активностью, что может стать основой для создания лекарственных средств и биологически активных добавок, направленных на терапию и профилактику широкого спектра заболеваний [2].

Целью данного исследования являлся анализ биофармацевтического потенциала оксифильных микроорганизмов озера Байкал. Пробоотбор байкальской воды был проведен в пос. Большое Голоустное (концентрация кислорода в воде – 11,91-13,67 мг/дм^3) и в пос. Бугульдейка (9,97-21,1 мг/дм^3). Выделение оксифильных микроорганизмов проводили в условиях холодильной камеры при температуре 5 °C в условиях повышенного содержания кислорода. С использованием подходов ГХ-МС была проведена оценка состава природных соединений, синтезируемых оксифильными штаммами в условиях окислительного стресса. Полученные хроматограммы обрабатывали с помощью программного обеспечения Маэстро и AMDIS. Идентификацию природных соединений выполняли с использованием библиотек масс-спектров NIST20.

В ходе анализа на газовом хромато-масс-спектрометре в экстракте биомассы *Janthinobacterium* sp. 2021M8 были идентифицированы 4 соединения, среди которых циклические дипептиды цикло-аланин-пролин-дикетопиперазин и цикло-(L-пролил-L-валин); бут-3-ин-1-илиден(2-фенилэтил)амин (изомер 2), диметилтрисульфид. В экстракте биомассы *Bacillus* sp. 2021M9 были идентифицированы 3 соединения: бут-3-ин-1-илиден(2-фенилэтил)амин (изомер 2), 2,5-диметил-2,5-гександиол и диметилтрисульфид.

В экстракте культуральной жидкости штамма *Janthinobacterium* sp. 2021M8 было идентифицировано 12 соединений, среди которых выявлены 2 антиоксиданта гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-1,4-дион и 3-изобутилгексагидропирроло[1,2-a]пиразин-1,4-дион. В экстракте культуральной жидкости *Bacillus* sp. 2021M9 было идентифицировано 16 соединений, среди которых 3 антиоксиданта – Н-ацетилтирамин, гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-1,4-дион и 3-изобутилгексагидропирроло[1,2-a]пиразин-1,4-дион.

Полученные результаты расширяют представления о метаболическом потенциале байкальских микроорганизмов и открывают перспективы их практического применения в фармацевтической промышленности.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, проект FZZE-2024-0003.

Ссылки:

1. Genilloud O. // *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 1203–1232.
2. Dmitrieva M.E., Malygina E.V., Belyshenko A.Y., et al. // *Metabolites* **2023**, *13*, 830.

Разработка вольтамперометрического сенсора на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного цеолитом MFI для определения тимолола

Зекиева А.Ф.*, Зильберг Р.А.
Уфимский университет науки и технологий, Уфа
*A.muhametjarova@yandex.ru

Тимолол – *β*-адреноблокатор, который активно используется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, стенокардии), а также в виде глазных капель для снижения внутриглазного давления при глаукоме. Механизм действия тимолола связан с уменьшением продукции внутриглазной жидкости, что делает его ключевым средством в офтальмологии. Однако при длительном применении возможны системные побочные эффекты: гипотония, брадикардия, бронхоспазм. В связи с этим контроль содержания тимолола, как в фармацевтических препаратах, так и в биологических жидкостях (плазма крови, слезная жидкость, моча), представляет собой важнейшую аналитическую задачу.

Среди современных методов анализа особый интерес представляют электрохимические методы, в частности вольтамперометрия, благодаря высокой чувствительности и возможности миниатюризации. Улучшение характеристик достигается за счет модифицирования электрода цеолитом, обладающим высокой сорбционной способностью и стабильностью [1–4].

В данной работе разработан вольтамперометрический сенсор на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного цеолитом MFI и полиэлектролитным комплексом хитозана (ПЭК) для определения тимолола. Методами циклической вольтамперометрии и электрохимической импедансной спектроскопии изучены электрохимические свойства композитного сенсора. Рассчитаны площадь эффективной поверхности (A = 3,1 ± 0,1 мм^2, 3,4 ± 0,4 мм^2) и эффективное сопротивление переносу электрона (R_{et} = 5,1 ± 0,2 кОм, 3,5 ± 0,3 кОм) для СУЭ/ПЭК@MFI, СУЭ/ПЭК соответственно. Изучены аналитические характеристики предложенного сенсора: установлен, линейный диапазон концентраций от 5 × 10^{-6} до 1 × 10^{-3} М, коэффициент корреляции близок к 1 (0,997), нижняя граница определяемых концентраций, предел обнаружения тимолола, рассчитанные по 3s и 10s-критериям составляют: LOD = 2,9 × 10^{-7}, LOQ = 9,6 × 10^{-7}. Предложенный сенсор был успешно апробирован для определения тимолола в модельных растворах и в биологических жидкостях. Относительное стандартное отклонение в модельных растворах не превышает 1,9%, в биологических жидкостях – 3,1%.

Ссылки:

1. Zilberg R., Teres Yu., Agliulin M., et al. // *Electroanalysis* **2024**, *36*, e202300375.
2. Zilberg R.A., Maistrenko V.N., Teres Yu.B., et al. // *J. Analyt. Chem*. **2023**, *78*, 933–944.
3. Vakulin I.V., Zilberg R.A., Galimov I.I., Sycheva M.A. // *Chirality* **2023**, *36*, 23635.
4. Ishkildina A.Kh., Travkina O.S., Serebrennikov D.V., et al. // *Surfaces* **2025**, *8*, 12.

Комплекс никеля (II) как хиральный селектор для вольтамперометрического определения оптических изомеров напроксена

Ишмакаева Г.И.*, Зильберг Р.А.
Уфимский университет науки и технологий, Уфа
*ishmackaeva.rb@gmail.com

Актуальной проблемой в фармакологии является распознавание оптических изомеров биологически активных соединений в лекарственных препаратах. Так, например, напроксен (Nap), являющийся нестероидным противовоспалительным и жаропонижающим препаратом, имеет две изомерные формы – *R*- и *S*-энантиомеры. Однако, из-за пагубного влияния *R*-энантиомера на организм, на фармацевтическом рынке выпускают только *S*-энантиомеры Nap.

Существуют различные методы определения энантиомеров, однако большинство методов не обладают достаточной экспрессностью. Так, в настоящее время перспективны электрохимические методы, в частности энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры, которые являются высокочувствительными, простыми, дешевыми и универсальными [1–3].

В данной работе представлена новая разработка энантиоселективного вольтамперметрического сенсора, основанного на пастовом электроде из CarboblackC (CBPE), модифицированном хиральным комплексом никеля Ni(II). Для изучения способности сенсора распознавать и определять энантиомеры Nap, использовали дифференциально импульсную вольтамперометрию. Установлено, что сенсор обладает хорошей селективностью к энантиомерам Nap (ip_1S/ip_1R = 1,43, ip_2S/ip_2R =1,27) для первого и второго пика соответственно. При этом аналитические характеристики данного сенсора соответствуют или даже превосходят литературные данные [5–8]: линейный диапазон равен $5{,}0\times10^{-5}$ до $1{,}0\times10^{-3}$ М для S-Nap и $2{,}0\times10^{-4}$ до $1{,}0\times10^{-3}$ М для (R)-Nap, а пределы обнаружения составили $7{,}40\times10^{-7}$ и $5{,}31\times10^{-7}$ М для первого пика и $6{,}79\times10^{-7}$ и $4{,}96\times10^{-7}$ М для второго пика для R- и S-Nap, соответственно. Сенсор CBPE@(S)-Ni демонстрирует наибольшую чувствительность к S-Nap (6,44 и 6,90 мкА/мМ для первого и второго пиков). Данный сенсор был успешно апробирован для определения энантиомеров Nap в смесях, биологических жидкостях и лекарственных формах. Относительное стандартное отклонение не выше 4,7%, а правильность определения находится в диапазоне 99,2–101,3%.

Ссылки:

1. Майстренко В.Н., Евтюгин Г.А., Зильберг Р.А. // БГУ.Уфа. **2018**, 189.
2. Maistrenko V.N., Zil'berg R.A. // *J. Analyt. Chem*. **2020**, *75*, 1514–1526.
3. Zilberg R.A., Vakulin I.V., Teres Yu.B., et al. // *Chirality* **2022**, *34*, 1472–1488.
4. Зильберг Р.А., Майстренко В.Н., Терес Ю.Б. и др. // *Журн. аналит. хим*. **2023**, *78*, 648–661.
5. Zilberg R.A., Berestova T.V., Gizatov R.R., et al. // *Inorganics* **2022**, *10*, 117.
6. Zilberg R.A., Teres Y.B., Vakulin I.V., et al. // *Chirality* **2025**, *37*, e70025.
7. Khromova O.V., Smol'yakov A.F., Zil'berg R.A., et al. // *Russ. J. Coordin. Chem*. **2025**, *51*, 200–210.
8. Гизатов Р.Р., Терес Ю.Б., Галимов М.Н. и др. // *Координац. хим*. **2025**, *51*, 315–326.

Кардиопротекторные свойства стеллеттина U из вьетнамской морской губки *Rhabdastrella globostellata*

Кожушная А.Б.*, Колесникова С.А., Менчинская Е.С., Пислягин Е.А., Юрченко Е.А.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*kozhushnaia.ab@mail.ru

Изомалабарикановые тритерпеноиды – это C_{30} метаболиты, выделенные из тропических губок рода *Rhabdastrella*. Для них описаны разнообразные виды биологической активности, в том числе селективная цитотоксическая активность в низких концентрациях в отношении клеток лейкемии и глиобластомы, способность останавливать деление опухолевых клеток, вызывать их апоптоз и аутофагию [1]. Кроме того, было показано *in vitro* и *in vivo* нейропротекторное действие ряда соединений в моделях болезни Паркинсона [2]. В экстрактах губок найдены также различные *нор*-изомалабариканы, являющиеся продуктами биосинтетической трансформации исходного тритерпенового скелета. Среди биологически активных *нор*-производных известны аурорали A–D, эффективные против клеток эпидермоидной карциномы человека, рабдапровидины A–C с противовоспалительной активностью и циклобутастеллеттолиды A и B, значительно повышающие уровень активных форм кислорода в перитонеальных макрофагах [3–5].

В продолжение наших исследований биологических свойств изомалабариканов [3, 6] были изучены кардиопротекторные эффекты четырех *нор*-производных этой серии из вьетнамской губки *Rhabdastrella globostellata*. Стеллеттин U (StU) (Рисунок 1) повышал жизнеспособность кардиомиоцитов H9c2 в *in vitro* моделях ишемии, воспаления и гипоксии. Установлено, что кардиопротекторное действие StU включает в себя его влияние на NF-κB-зависимый канонический и P2X7R-зависимый неканонический пути воспаления.

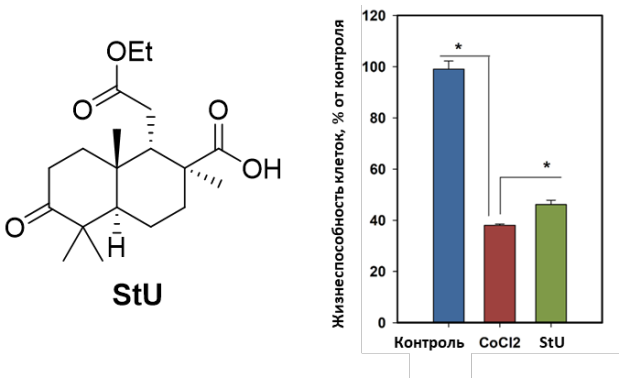


Рисунок 1. Структура стеллеттина U (StU) и его влияние на жизнеспособность кардиомиоцитов H9c2, обработанных $CoCl_2$

Работа выполнена в рамках государственного задания Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН (соглашение № 075-03-2025-231) с использованием оборудования Дальневосточного центра структурных молекулярных исследований (ЯМР- и масс-спектрометрии) (ЦСМИ ТИБОХ ДВО РАН).

Ссылки:

1. Stonik V.A., Kolesnikova S.A. // *Mar. Drugs* **2021**, *19*(6), 327.
2. Feng C.W., Chen N.F., Wen Z.H., et al. // *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 315.
3. Kolesnikova S.A., Lyakhova E.G., Kalinovsky A.I., et al. // *J. Nat. Prod.* **2019**, *82* (11), 3196–3200.
4. Bourguet-Kondracki M.L., Longeon A., Debitus C., et al. // *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*(17), 3087-3090.
5. Dung D.T., Yen P.H., Nhiem N.X., et al. // *Nat. Prod. Commun.* **2018**, *13*(6), 661–664.
6. Kozhushnaya A.B., Kolesnikova S. A., Yurchenko E.A., et al. // *Mar. Drugs* **2023**, *21*(11), 554.

Противовирусная активность липофильных экстрактов алтайских растений

Куликов В.В.[1,2*], Щербаков Д.Н.[1,2]
[1] *Алтайский государственный университет, Барнаул*
[2]*ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово*
[*]coolervvk@gmail.com

В поисках новых эффективных противовирусных средств, наше исследование уделяет внимание оценке биологической активности, в частности противовирусных свойств, экстрактов левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*) родиолы розовой (*Rhodiola rosea L*) и рододендрона Адамса (*Rhododendron adamsii*). Эти растения, произрастающие на территории Большого Алтая и в Монголии, традиционно используются в этномедицине. Методами ГХ-МС идентифицировано >200 компонентов, включая терпеноиды (*транс*-неролидол, β-ситостерин) и фенолы. Экстракты *R. rosea* и *R. carthamoides* проявили высокую активность против псевдовируса Марбург, а *R. adamsii* блокировал основную мишень вируса SARS-CoV-2 – рецептор АПФ2 (ACE2) и ингибировал главную рекомбинантную протеазу 3CLpro вируса SARS-CoV-2.

Для исследования использовались корневища с корнями левзеи сафлоровидной, корни родиолы розовой и надземная часть *R. adamsii*. Растительное сырье подвергалось экстракции с использованием различных растворителей, таких как гексан, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), этанол и дистиллированная вода. Химический состав полученных экстрактов был проанализирован методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Для левзеи сафлоровидной были идентифицированы 113 компонентов неомыляемых остатков липофильных экстрактов, включая значительное количество нечетных алканов, стеринов и четных алифатических спиртов. Также была исследована способность экстрактов ингибировать взаимодействие рецептор-связывающего домена (RBD) вируса SARS-CoV-2 со своим рецептором ACE21112.

Противовирусная активность (модель псевдовируса Марбург):

- Наиболее низкую цитотоксичность показали водный экстракт корней *R. rosea* и водно-спиртовой (вода:этанол 3:7) экстракт корней *R. carthamoides* – CC_{50} = 168±26 и 380±35 мкг/мл соответственно.
- Наибольшую ингибирующую активность проявили водно-спиртовой (вода:этанол 3:2) экстракт корней *R. rosea* и водный экстракт корней *R. carthamoides* – IC_{50} = 21±1 мкг/мл и 36±2 мкг/мл соответственно.
- Максимальный индекс селективности SI = 20,4 отмечен для водно-спиртового экстракта корней *R. rosea* (вода:этанол, 3:7).

Ингибирование SARS-CoV-2:

- Экстракты *R. adamsii* (МТБЭ-фракции) блокировали взаимодействие RBD – ACE2 в формате ИФА на 40–70% при 500 мкг/мл и 60–88% при 100 мкг/мл.
- Водный экстракт корней *R. rosea* блокировал 88% при 500 мкг/мл и 77% 100 мкг/мл.
- Водно-спиртовой (вода:этанол 3:7) экстракт корней *R. carthamoides* показал 85% при 500 мкг/мл и 80% 100 мкг/мл.

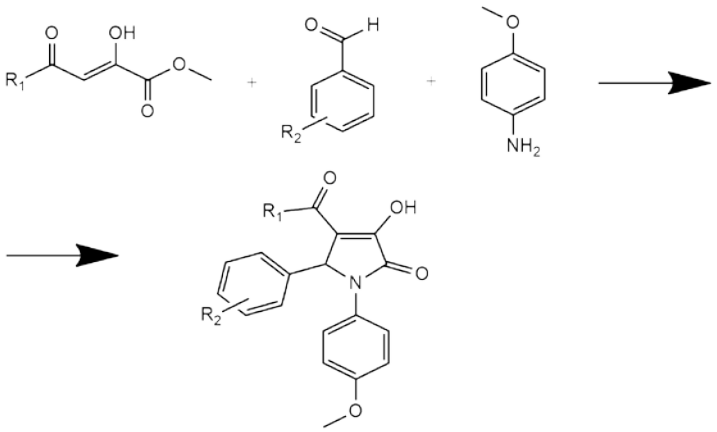
Полученные результаты убедительно демонстрируют значительный противовирусный потенциал экстрактов родиолы розовой (*Rhodiola rosea L.*) и левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*). Они проявляют низкую цитотоксичность и выраженную активность против псевдовирусов Марбург, а экстракты *R. adamsii* проявляют активность в блокировании взаимодействия RBD-ACE2 SARS-CoV-2. Эти данные подтверждают их значимость как перспективных источников для дальнейшей разработки новых противовирусных препаратов.

Синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-пирролин-2-онов

Маямсина О.О.*, Касимова Н.Н., Гейн В.Л.
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, Пермь
*okylas@yandex.ru

Замещенные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны представляют собой перспективные биологически активные соединения, обладающие различной биологической активностью [1]. По сравнению с другими соединениями группы 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-метоксифенильные производные имеют потенциальные преимущества, так как *п*-метоксифенильный фрагмент облегчает растворимость и повышает биодоступность органических молекул. В природе 2-(3,5-дийодо-4-метоксифенил)этан-1-амин, обнаруженный у морских оболочников, оказывает влияние на холодовые рецепторы [2].

Нами был осуществлен синтез новых соединений трехкомпонентной реакцией метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот со смесью *п*-анизидина и ароматического альдегида (Рисунок 1).



R^1=C_6H_5; CH_3; $CH_3OC_6H_4$; $CH_3C_6H_4$; C_6H_5CHCH; $C_2H_5OC_6H_4$; C_6H_4Cl; $C_6H_4NO_2$.
R^2=4-Cl; 4-CH_3; 3-CH_3O, 4-OH; 3,4-$(CH_3O)_2$; H; 4-Br; 2,5-$(CH_3O)_2$; 2-NO_2; 3-NO_2; 4-NO_2; 4-CH_3O.

Рисунок 1. Схема синтеза 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-пирролин-2-онов

Результаты экспериментов показали, что единственным продуктом данной реакции являются 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-3-пирролин-2-оны. Реакцию проводили при кратковременном нагревании в ледяной уксусной кислоте.

Полученные вещества испытаны на наличие анальгетической активности в тестах "горячая пластина" и "уксусные корчи", обнаружены соединения, не уступающие эталонам. Также соединения были исследованы и на антимикробную активность.

Ссылки:

1. Afsah E.M., Abdelmageed S.M. // *J. Heterocyclic Chem*. **2020**, *57*, 3763–3783.
2. Paguigan N.D., Yan Y., Karthikeyan M., et al. // *ACS Chem. Biol*. **2021**, *16*, 1654.

Система контроля качества минеральных вод с использованием вольтамперометрической мультисенсорной системы и хемометрических методов

Мухаметдинов Ч.Р.[1,2*], Терес Т.Б.[1], Ишмакаева Г.И.[1], Волкова А.А,[1] Зильберг Р.А.[1]
[1]*Уфимский университет науки и технологий, Уфа*
[2]*ООО «ИонПро», Уфа*
[*]chingizkhan.mukhametdinov@gmail.com

Современные методы анализа минеральных вод предлагают точную оценку количественного или качественного состава минеральных вод, однако не способны распознавать и идентифицировать образцы по природе и производителю, а низкая концентрация содержащихся ионов диктует повышенные требования к чувствительности метода. Вольтамперометрические методы анализа характеризуются высокой чувствительностью, что открывает возможность использования вольтамперометрии в качестве основы для системы идентификации минеральных вод. Сочетание вольтамперометрических методов с хемометрической обработкой данных позволяют добиться желаемого результата.

Для разработки системы экспрессного контроля качества была использована мультисенсорная система [1] из стеклоуглеродных электродов (СУЭ), модифицированных композитами (ПЭК/rGO, ПЭК/SWCNT, ПЭК/AuNPs). Регистрация сигнала осуществлялась в режиме циклической вольтамперометрии. Хемометрическая обработка массива вольтамперометрических данных проводилась методом главных компонент (МГК). В качестве исследуемых образцов были отобраны минеральные воды 11 производителей, отличающиеся минеральным составом (Лысогорская, Donat, Ессентуки №17, Ессентуки №4, STELMAS, Borjomi, Gorji, Рычал-су, Мензелинская, Нарзан, Красноусольская).

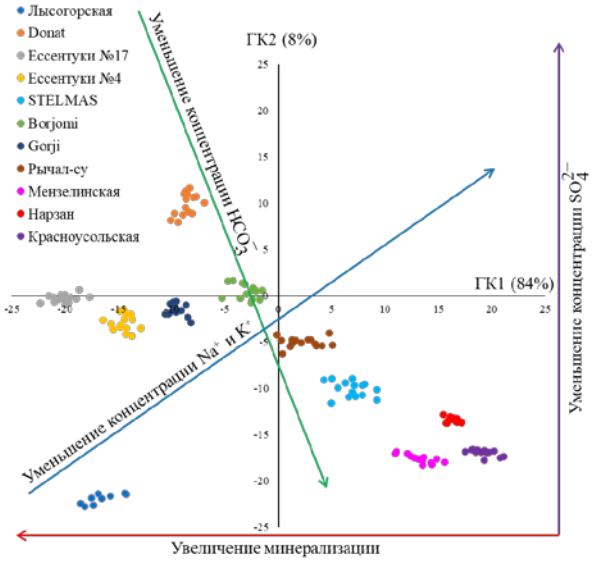


Рисунок 1. График счетов МГК-моделирования циклических вольтамперограмм минеральных вод различных производителей

Как видно на Рисунке 1, вольтамперометрические данные разных минеральных вод, преобразованные в точки, группируются в отдельные непересекающиеся кластеры и расположены в зависимости от их количественного и качественного состава, что позволяет использовать разработанную сенсорную систему для идентификации и классификации минеральных вод по их природе.

Ссылки:

1. Zilberg R., Bulysheva E., Teres Y., et al. // *Chim. Tech. Acta* **2025**, *12*, 12204.

Протеазы голотурий *Eupentacta fraudatrix* и *Paracaudina chilensis* с желатиназной активностью

Пашкова А.И. [1,2*], Седых Т.А.[2], Соболева С.Е.[2]
[1]*Новосибирский государственный университет*
[2]*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск*
[*]lactofer@mail.ru

Голотурии – это уникальные морские беспозвоночные типа Echinodermata (Иглокожие). Их особенностью является способность восстанавливать утраченные части тела. К одним из важных процессов при регенерации относят перестройку внеклеточного матрикса, во время которой происходит направленная миграция и дифференцировка клеток. Поэтому важная часть регуляции может осуществляться на уровне деградации белков. Свойства соединительной ткани изменяются под воздействием специальных ферментов – матриксных металлопротеиназ. К примеру, у голотурии *Eupentacta fraudatrix* большую роль при регенерации играют протеазы пищеварительной системы [1].

В данной работе проведено сравнение протеаз с желатиназной активностью из разных органов голотурий *E. fraudatrix* и *Paracaudina chilensis.* Методом прямой зимографии у *E. fraudatrix* было идентифицировано от 3 до 8 желатиназ с молекулярными массами 11–190 кДа. Максимальное количество ферментов наблюдается в водных легких и стенке тела. Для всех органов характерны протеазы 60 и 100 кДа. Больше всего ферментов с массами 50–100 кДа, в водных легких и стенке тела наблюдаются протеазы более 100 кДа, а в стенке тела, целомической жидкости и кишечнике – 10–20 кДа. Самые активные желатиназы наблюдаются в кишечнике и стенке тела, в других органах активность ферментов не превышает 30% от максимальной. Большинство протеаз проявляют максимальную активность при pH 7,0, протеза кишечника массой 58 кДа имеет максимум активности при pH 5.5. Протеазы с оптимумами pH в нейтральной и щелочной области (7,0 и 9,0–10,0) обнаружены в водных легких, в стенке тела и в кишечнике. Низкомолекулярные протеазы стенки тела (21 кДа), целомической жидкости (15 кДа) и кишечника (20 кДа) проявляют активность только в щелочной области. Показано, что около половины желатиназ – сериновые, меньшая часть металлопротеазы, часть из которых активируются, а часть ингибируется ионами Mg и Ca. Наибольшая активация ферментов происходит при добавлении ионов Ca. Ионы Zn ингибируют все найденные протеазы.

У голотурии *P. chilensis* также было идентифицировано от 4 до 8 желатиназ с молекулярными массами 20–250 кДа. Максимальное количество ферментов обнаружено в кишечнике и целомической жидкости. Во всех органах встречаются протеазы 120, 100 и 55 кДа. Самые активные желатиназы наблюдаются в целомической жидкости и водных легких, активность ферментов в других органах не превышает 25% от максимальной. Большинство протеаз проявляют максимальную активность при pH 8,5, второй менее выраженный пик активности у половины ферментов наблюдался при pH 5,0. Показано, что протеазы с массами меньше 50 кДа полностью ингибируются в присутствии ЭДТА.

Таким образом, состав и ферментативные активности желатиназ у двух голотурий имеют как схожие черты, так и отличия. Поскольку для голотурии *P. chilensis* в отличие от *E. fraudatrix* не показано способности к восстановлению, найденные отличия могут быть обусловлены именно этим фактом, а обнаруженные металлозависимые протеазы могут вносить важный вклад в регенерацию органов голотурии *E. fraudatrix.*

Исследование поддержано Государственным заданием ИХБФМ СО РАН № 125012300658-9.

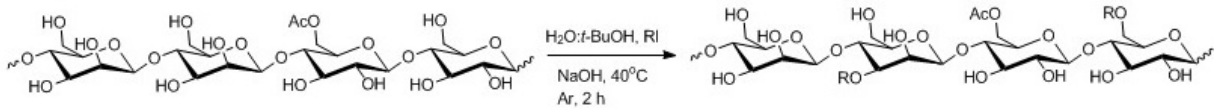
Ссылки:

1. Lamash N., Dolmatov I. // *PLoS One* **2013**, *8*, e58433.

Алкильные производные конжаковой камеди: синтез и свойства

Рындина В.Д.*, Курнявцева Т.В., Шестаков А.С.
Воронежский государственный университет, Воронеж
*rasskazova.v.d28@gmail.com

Конжаковая камедь – полисахарид, выделенный из клубней *Amorphophallus konjac*, многолетнего растения из семейства ароидных широко распространенного в Китае и Японии. Конжаковая камедь широко используется в качестве пищевых добавок, покрытий, материалов с контролируемым высвобождением, биомедицинских материалов. Это биоразлагаемый супервлагоабсорбент с превосходной пленкообразующей способностью, хорошей эмульгируемостью и гелеобразующими свойствами. С целью модификации свойств конжаковой камеди был получен ряд ее алкильных производных. Алкилиодиды добавляли к щелочному раствору конжаковой камеди в среде вода–*трет*-бутанол и выдерживали в течение 2 часов при 40 °С.



Введение алкильных заместителей привело к изменениям в ИК-спектрах полимеров: в ближней области широкая полоса поглощения гидроксильной группы трансформируется в набор трех полос 3414, 3273 и 3163 см$^{-1}$, полоса поглощения 1410 см$^{-1}$ становится более интенсивной, заметно возрастает интенсивность полосы 1543 см$^{-1}$, меняется интенсивность полос поглощения 1142, 1058, 870 см$^{-1}$, в дальней области четко проявляются полосы 642 и 517 см$^{-1}$.

Характеристическая вязкость модифицированных образцов, по данным капиллярной вискозиметрии, оказалась в 1,5–2 раза ниже соответствующей вязкости исходного образца, что может быть связано как со снижением молекулярной массы, так и с нарушением межцепных взаимодействий в растворе полимера. К аналогичным результатам привело измерение динамической вязкости методом ротационной вискозиметрии.

Изменение поверхностной активности гуаровой камеди после алкилирования было оценено методом лежащей капли. Для этого капли раствора немодифицированной и модифицированной камеди помещали на кремниевую пластину и измеряли краевой угол смачивания. Во всех случаях его значения для алкильных производных уменьшались на 7–29% по сравнению с исходным, что свидетельствует о возрастании поверхностной активности гуаровой камеди после модификации.

Термогравиметрические кривые для амилового и гептилового производных демонстрируют смещение максимума на дериватограмме, соответствующего основной потере массы, с 312 °С для исходной камеди до 275 и 277 °С для амильного и гептильного производных соответственно и большую массу зольного остатка (35%) для модифицированных образцов по сравнению с исходным (25%).

Данные дифференциальной сканирующей калориметрии свидетельствуют о появлении экзотермических пиков при 261 °С и 298 °С как для амильного, так и для гептильного производных. Первый из них, возможно, соответствует кристаллизации неупорядоченных аморфных материалов в ходе начального этапа основной потери массы. Второй может быть обусловлен высвобождением энтальпии при образовании газообразных продуктов разложения. Эти пики гораздо более выражены, чем в случае исходного полисахарида.

Биологическая активность метаболитов морского гриба *Aspergillus terreus* LM5.2 (= KMM 5900)

Савагина А.Д.[1,2], Чингизова Е.А. [1], Менчинская Е.С.[1], Юрченко Е.А.[1*]
[1]*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток*
[2]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
[*]eyurch@piboc.dvo.ru

Цель данного исследования − изучение биологической активности следующих метаболитов вьетнамского морского гриба *Aspergillus terreus* LM5.2 (=KMM 5900): цикло(D-Phe, L-Ile), астеррихинонов A3, B4, C1, C2, D и F и квестина (Рисунок 1) [1]. Была исследована антимикробная активность соединений в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans* и цитотоксическая активность в отношении нормальных кардиомиоцитов линии H9c2 и клеток рака молочной железы линии MCF-7.

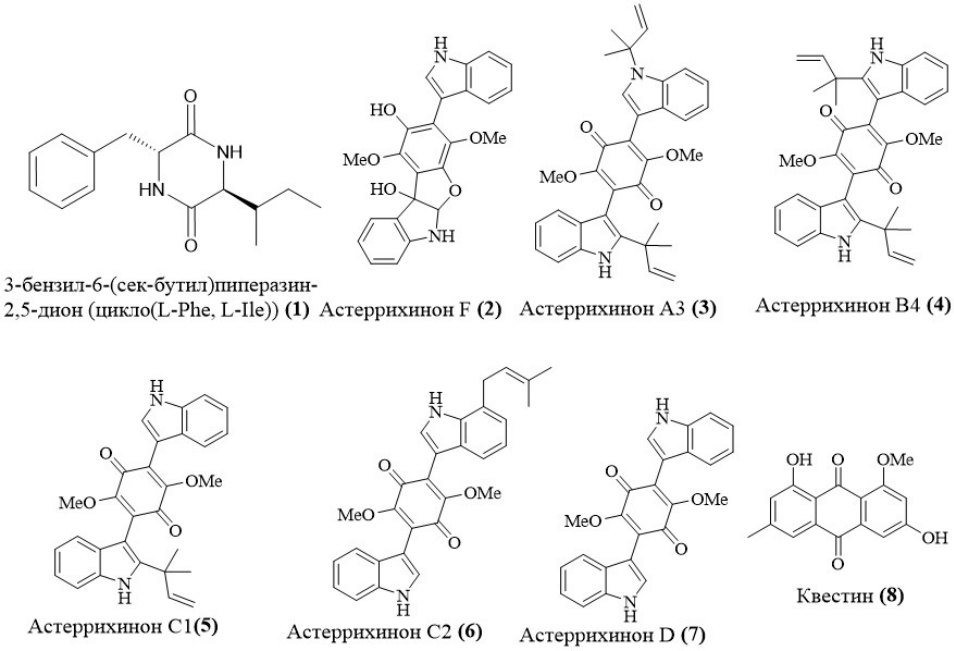


Рисунок 1. Структуры исследованных соединений

Астеррихинон C2 эффективно подавлял образование биопленок *S. aureus* с $ИК_{50}$ около 100 мкМ. Наибольшую активность в отношении *C. albicans* проявил астеррихинон F, ингибируя образование их биопленок на 43,9% (100 мкМ). Кроме того, цикло(D-Phe, L-Ile) проявил умеренную активность против *E. coli*.

Было выявлено избирательное действие некоторых соединений в отношении клеток MCF-7. Астеррихиноны B4 и C1 ингибировали жизнеспособность клеток MCF-7 с $ИК_{50}$ 90,6 и 93,6 мкМ соответственно, при этом сохраняя низкую токсичность для нормальных кардиомиоцитов линии H9c2. Астеррихинон D, в отличие от других изученных соединений, не проявлял цитотоксического действия в исследованных концентрациях. Оба астеррихинона B4 и C1 подавляли образование колоний клеток MCF-7, а астеррихинон C1 также тормозил миграцию клеток. Методом проточной цитометрии установлено, что астеррихинон C1 (5 мкМ) через 24 ч вызывал в клетках MCF-7 апоптоз.

Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда, грант № 25-73-20049.

Ссылки:

1. Girich E.V., Yurchenko A.N., Smetanina O.F., et al. // *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 608.

Получение бромированных производных метаболита морского гриба *Trichoderma koningi* КММ 4751 и их антимикробная активность

Старновская С.С.*, Пелагеев Д.Н., Чингизова Е.А., Юрченко А.Н.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*starnovskaya_ss@piboc.dvo.ru

Из морского гриба *Trichoderma koningi* КММ 4751 был выделен 3-этил-4-гидрокси-6-метил-2-пирон (**1**) в количестве 107 мг. Было проведено бромирование соединения **1** двумя способами (Рисунок 1). В результате обработки соединения **1** раствором Br_2 получены пять продуктов, из которых в индивидуальном виде выделено соединение **2**. Структура соединения **2** установлена при помощи ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Реакция с N-бромсукцинимидом привела к образованию единственного продукта **3** с выходом 10%. Брутто-формула соединения **3** была установлена как $C_7H_9Br_3O_2$.

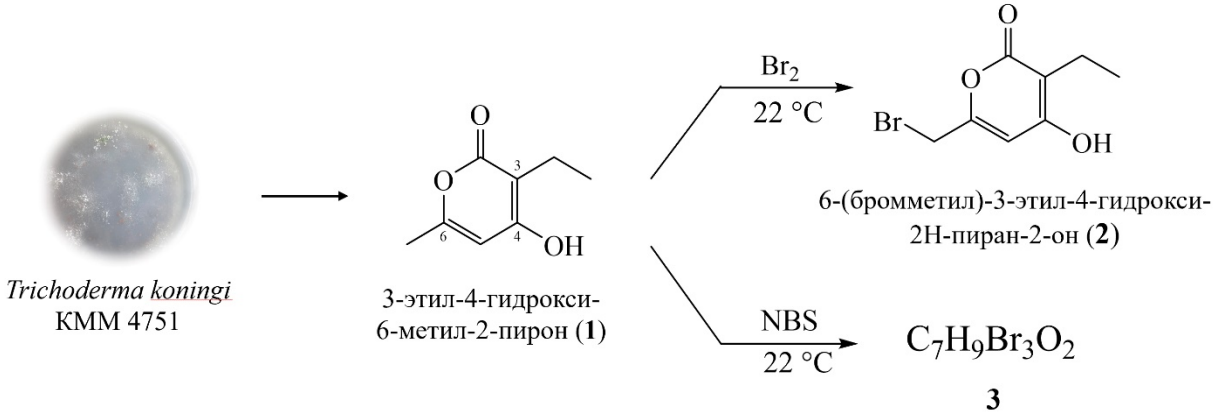


Рисунок 1. Получение бром-производных 3-этил-4-гидрокси-6-метил-2-пирона (**1**)

Изучена антимикробная активность соединений **1**–**3** (Табл. 1) и их влияние на активность сортазы А. Соединение **2** (10 мкМ) ингибировало активность сортазы А на 29,2%, при этом **1** и **3** ингибировали только на 2,7% и 7,8% соответственно.

Таблица 1. Антимикробная активность соединений **1**–**3** (100 мкМ)

Соединение	Ингибирование роста, %			Ингибирование биопленок, %		
	S. aureus	*E. coli*	*C. albicans*	*S. aureus*	*E. coli*	*C. albicans*
1	18,9 ± 2,0	19,4 ± 1,5	43,4 ± 3,5	-	-	55,7 ± 2,1
2	45,3 ± 4,6	11,1 ± 1,4	4,3 ± 0,6	17,2 ± 1,2	-	28,9 ± 1,1
3	30,1 ± 3,1	6,7 ± 0,7	99,5 ± 0,2	27,3 ± 2,2	-	98,8 ± 2,3

Таким образом, введение одного атома брома в структуру пирона **1** вызвало увеличение антимикробной активности производного **2** в отношении *S. aureus* и ингибирование образования биопленок *S. aureus* за счет влияния на активность сортазы А, но значительно уменьшило его влияние на *C. albicans*. Производное **3** оказалось специфично активно в отношении *C. albicans*, но выводы о влиянии такой модификации на активность затруднены из-за недостатка данных о структуре соединения.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №25-23-00654.

Полифенолы стеблей винограда амурского

Тарбеева Д.В.*, Федореев С.А., Похило Н.Д., Новожилова Е.В., Дмитренок П.С.
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
*tarbeeva1988@mail.ru

Виногра́д аму́рский (*Vitis amurensis* Rupr.) — вид деревянистых лиан семейства Vitaceae, распространенный на Дальнем Востоке России, в Китае, Японии и Республике Корея. Плоды используются в качестве сырья для производства сока и вина, а корни и стебли применяются в традиционной медицине Кореи и Японии. Имеются данные о том, что полифенолы винограда амурского обладают противовоспалительным, противоопухолевым, омолаживающим действием и предотвращают болезнь Альцгеймера [1]. Известно, что корни винограда амурского содержат такие стильбены как ресвератрол и его олигомеры амурензины A-G, амурензины I–M, (+)-виниферин, ампелопсины A, D и E, (+)-хопеафенол, витизин A, (+)-витисифуран A и хейнианол A [1]. Из стеблей винограда амурского были выделены такие стильбены как ресвератрол, пицеатаннол, *транс-Е*-виниферин, ампелопсины A и F, амурензины B и G, витизин A, гинетин H, изоампелопсин F и паллидол, обладающие выраженной антиоксидантной и противовоспалительной активностью [2].

В данной работе мы изучили состав полифенольных метаболитов из стеблей винограда амурского, собранного в Приморском крае. Для выделения олигомерных стильбенов из стеблей винограда амурского применялись методы колоночной хроматографии на силикагеле, полиамиде и сорбенте с обращенной фазой C18. Сухой хлороформ-спиртовый экстракт стеблей винограда амурского (12 г) хроматографировали на колонке, заполненной полиамидом в системах растворителей гексан-хлороформ, а затем хлороформ-спирт с увеличением содержания хлороформа и спирта соответственно. Полученные фракции анализировали методами ТСХ, ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС. Фракции, которые по данным ТСХ и ВЭЖХ содержали полифенольные соединения, повторно хроматографировали на колонке с полиамидом. Для получения индивидуальных соединений последнюю стадию очистки проводили на сорбенте с обращенной фазой C18 в системе растворителей вода-этиловый спирт с градиентным увеличением содержания спирта в системе.

Для структурной идентификации выделенных полифенолов использовались методы одномерной (^{1}H и ^{13}C ЯМР) и двумерной (COSY, HSQC, HMBC, ROESY) спектроскопии ЯМР, а также хромато-масс-спектрометрии. Из стеблей винограда амурского были выделены 10 полифенольных соединений: *транс*-витизин B (**1**), дигидрокверцетин (**2**), катехин (**3**), 2,4,-дигидроксибензойная кислота (**4**), паллидол (**5**), *транс*-ε-виниферин (**6**), ампелопсин A (**7**), 3-*O*-*β*-D-глюкопиранозид ресвератрола (**8**), *транс*-миябенол C (**9**), 3-*O*-α-L-рамнопиранозид кверцетина (**10**). В дальнейшем планируется исследовать способность выделенных полифенолов ингибировать микобактериальные цитохромы CYP124.

Данное исследование поддержано Российским научным фондом (проект № 23-44-10009).

Ссылки:

1. Chen Q., Diao L., et al. // *Phytomed.* **2018**, *49*, 111–122.
2. Ho D.T., Kim H., et al. // *J. Ethnopharmacol*. **2009**, *125*, 304–309.

Энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры на основе комплексов переходных металлов с хиральными лигандами природного и синтетического происхождения

Терес Ю.Б.*, Волкова А.А., Зильберг Р.А.
Уфимский университет науки и технологий, Уфа
*TeresUB@yandex.ru

Одним из перспективных направлений в определении энантиомеров биологически активных соединений методами электрохимии является разработка энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров (ЭВС), основанных на хиральных комплексах переходных металлов [1]. Использование переходных металлов в сочетании с хиральными лигандами, как природного, так и синтетического происхождения, позволяет создавать комплексы с уникальными электрохимическими свойствами и высокой энантиоселективностью, что открывает новые возможности для определения энантиомеров различных соединений [2–5].

В данном исследовании разработан ряд ЭВС на основе комплексов переходных металлов с хиральными лигандами природного и синтетического происхождения. Комплексы с природными лигандами, являясь гидрофильными, лучшим образом проявили себя в составе композитных сенсоров на основе стеклоуглеродных электродов, использующих полиэлектролитный комплекс хитозана и N-сукцинил-хитозана или полиариленфталид в качестве модификатор-закрепляющего агента. Гидрофобные комплексы с лигандами синтетического происхождения обладают хорошим сродством к графитированной термической саже CarboblackC и применяемому связующему (сквалан) в составе пастовых электродов, что позволило добиться равномерного распределения хирального модификатора в объеме сенсора. Оптимизированы условия регистрации вольтамперограмм, а также состав хиральной фазы сенсора для достижения максимальной энантиоселективности. Эффективность разработанных сенсоров подтверждена при анализе энантиомеров фармацевтических препаратов, таких как триптофан, атенолол и напроксен. Предложенные ЭВС продемонстрировали хорошие аналитические характеристики, включая высокую чувствительность, селективность и исключительную стабильность. Путем регистрации вольтамперограмм последовательно разбавленных растворов исследуемых аналитов удалось определить ключевые параметры сенсоров, такие как линейный диапазон определяемых концентраций, предел обнаружения и нижнюю границу определяемых концентраций.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения данных сенсоров для количественного определения энантиомеров в сложных матрицах, включая биологические жидкости, таблетированные лекарственные формы, рацемические смеси и образцы с нестехиометрическим соотношением энантиомеров. Это открывает новые перспективы для контроля качества лекарственных средств, обеспечивая высокую точность и надежность анализа. Разработанные ЭВС, использующие комплексы переходных металлов с синтетическими хиральными лигандами, демонстрируют более высокую стабильность по сравнению с ЭВС на основе комплексов с природными лигандами, сохраняя работоспособность в течение 15–20 дней.

Ссылки:

1. Khromova O., Smol'yakov A., Zil'berg R. // *Russ. J. Coordin. Chem.* **2025**, *51*, 200–210.
2. Gizatov R., Teres Yu., Galimov M., et al. // *Russ. J. Coordin. Chem.* **2025**, *51*, 119–128.
3. Zilberg R., Teres Ju., Bulysheva E., et al. // *Electrochimica Acta* **2024**, *492*, 144334.
4. Zilberg R., Teres Y., Vakulin I., et al. // *Chirality* **2025**, *27*, e70025.
5. Zilberg R., Teres Y., Bulysheva E., et al. // *Electrochimica Acta* **2025**, *529*, 146309.

Идентификация фармацевтических препаратов тимолола по производителю с использованием мультисенсорной системы

Траоре М., Мухаметдинов Ч.Р., Ишмакаева Г.И., Зильберг Р.А.*
Уфимский университет науки и технологий, Уфа
*ZilbergRA@yandex.ru

Идентификация фармацевтического препарата «Тимолол» по производителю является важной частью контроля качества лекарственных средств. Тимолол малеат (тимолол) является единственным эффективным средством для замедления или остановки глаукомы, поэтому для определения продукции, отвечающей установленным стандартам качества необходим высокопроизводительный, доступный и простой в использовании метод, позволяющий идентифицировать образцы фармацевтических препаратов по производителю. Этим требованиям отвечают вольтамперометрические мультисенсорные системы [1–5] в сочетании с хемометрическими методами обработки данных.

Для формирования мультисенсорной системы применен массив вольтамперометрических сенсоров с перекрестной чувствительностью, выполненных из стеклоуглерода с нанесенными композитными модификаторами, состоящими из смеси полиэлектролитного комплекса хитозан-сукцинамид хитозана и цеолитами: алюмофосфатным (AFI) и алюмосиликатными (FAU, CHA) взятыми в соотношении 0,004 г цеолита к 1 мл ПЭК (полиэлектролитного комплекса хитозан-сукцинамид хитозана). Предложенная мультисенсорная система представляет собой комплекс стеклоуглеродных электродов в сочетании с необходимыми химическими компонентами, которые придают сенсору способность детектировать аналитический сигнал не только действующего вещества – тимолола, но и вспомогательных веществ и возможных примесей в составе лекарственных форм. Необходимая хемометрическая обработка вольтамперометрических данных осуществлялась методами МГК (метод главных компонент) и SIMCA. Применение МГК позволяет относить образцы по производителю на основе корреляционных зависимостей между образцами, их природой, а также качественным и количественным содержанием основного и вспомогательных компонентов. SIMCA-классификация оценивает эффективность идентификации образцов, а также определяет значения ошибок идентификации первого и второго рода. Таким образом, именно комбинация из МГК и SIMCA-классификации позволяет добиться эффективной идентификации фармацевтических форм препарата «Тимолол» по производителю. Установлено, что необходимая и достаточная эффективность идентификации образцов достигается при использовании мультисенсорной системы из 3 сенсоров. При использовании 1- и 2-сенсорных систем наблюдаются большие ошибки первого и второго рода, с использованием же 3-сенсорной системы исключаются ошибки первого рода, а ошибки второго рода сводятся к минимуму.

Ссылки:

1. Zilberg R., Bulysheva E., Teres Y., et al. // *Chim. Tech. Acta* 2025, 12, 12204.
2. Zilberg R.A., Teres Y.B., Bulysheva E.O., et al. // *Electrochim. Acta* 2024, 492, 144334.
3. Sidel’nikov A.V., Zil’berg R.A., Kudasheva F.Kh. // *J. Anal. Chem.* 2008, 63, 975–981.
4. Зильберг Р.А., Сидельников А.В., Яркаева Ю.А. // *Вестник Башкирского университета* 2017, 22, № 2, 356-363.
5. Yarkaeva Y.A., Dubrovskii D.I., Zil’berg R.A., et al. // *Russ. J. Electrochem.* 2020, 56, 544–555.

Антимикробные свойства хитозана, полученного из панциря камчатского краба

Цоллер А.
Университет ИТМО, Санкт-Петербург
zoller_alina@mail.ru

Хитозан представляет собой биологически активный полисахарид, получаемый путём деацетилирования хитина — основного компонента экзоскелета ракообразных. Благодаря своей биосовместимости, биоразлагаемости и антимикробной активности, он широко изучается в контексте применения в медицине, фармацевтике, пищевой промышленности и биотехнологиях. В качестве доступного и экологичного источника сырья в данной работе использовались панцири камчатского краба (*Paralithodes camtschaticus*).

Целью исследования являлось изучение антимикробной активности хитозана, полученного из панциря краба, в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*) бактерий. Хитозан был получен методом щелочного деацетилирования. Степень деацетилирования анализировалась с помощью ИК-спектроскопии и составила 85%, что соответствует высокой биологической активности материала [3]. Для оценки антимикробной активности использовался метод диффузии в агар, при котором фиксировались зоны ингибирования роста микроорганизмов.

В результате были получены следующие данные: зона ингибирования для *S. aureus* составила 12 мм, для *E. coli* — 8 мм. Это согласуется с литературными сведениями о большей чувствительности грамположительных бактерий к действию поликатионных соединений, таких как хитозан [4, 5].

Таким образом, полученный хитозан из панциря камчатского краба продемонстрировал выраженные антимикробные свойства, особенно в отношении *S. aureus*. Материал может быть использован в разработке биоактивных покрытий, антисептических плёнок и других изделий медицинского и пищевого назначения.

Ссылки:

1. Rinaudo M. // *Prog. Polym. Sci*. **2006**, *31*, 603–632.
2. Ke C.L., Deng F.S., Chuang C.Y., et al. // *Polymers*. **2021**, *13*(6), 904.
3. Kurita K. // *Polym. Degrad. Stab*. **1998**, *59*,117–120.
4. Goy R.C., Britto D.D., Assis O.B. // *Polímeros*. **2009**, *19*(3), 241–247.
5. No H.K., Park N.Y., Lee S.H., et al. // *Int. J. Food Microbiol*. **2002**, *74*, 65–72.

Разработка рекомбинантного штамма *Rhizobium radiobacter* – продуцента агроцина-84

Шапрова О.Н.[1,2*], Щербаков Д.Н.[1,2]
[1]*Алтайский государственный университет, Барнаул*
[2]*ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово*
[*]ngelya209@gmail.com

Фитобактерии часто поражают плодовые и ягодные культуры, виноград, технические, бобовые и цветочно-декоративные культуры [1]. Вызываемые ими болезни приводят к ослаблению и гибели растений, что приносит также значительные экономические потери.

Агроцин-84 – бактериоцин, продуцируемый штаммами *Agrobacterium radiobacter,* обладает выраженной антагонистической активностью против фитопатогенных агробактерий. Цель работы – создание высокоэффективного продуцента агроцина-84 на основе рекомбинантного штамма *Rhizobium radiobacter.*

Нами была сконструирована плазмида pBLT, содержащая генетический аппарат биосинтеза агроцина-84 под контролем конститутивного промотора Ptrp. Плазмидой трансформировали штамм *R. radiobacter K84* методом электропорации (2500 V, 5 ms). Продукцию антибиотика оценивали методом диффузии в агаре с использованием фитопатогенного тест-штамма *A. tumefaciens*, выделенного в лаборатории молекулярной и синтетической биологии ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Результаты анализа ингибирования роста фитопатогенных агробактерий показали, что рекомбинантный штамм обладает достоверно более высокой активностью. Площадь зоны ингибирования полученного рекомбинантного штамма была в 3,5 раза выше по сравнению с контрольным штаммом продуцентом агроцина-84. Также были подобраны условия культивирования штамма продуцента, обеспечивающие наибольший выход целевого продукта: 28 °C, pH 7,2, среда LB с 2% глицерина. Зоны ингибирования при этом составили 26 ± 1 мм для фитопатогенного тест-штамма *A. tumefaciens*. Полученный штамм представляет интерес для разработки биопрепаратов защиты растений от агробактериальных инфекций.

Исследование выполнено при поддержке гранта губернатора Алтайского края в форме субсидий для разработки качественно новых технологий, создания инновационных продуктов и услуг в сферах переработки и производства пищевых продуктов, фармацевтического производства и биотехнологий от 19 ноября 2024 г. № 30-2024-004229.

Ссылки:

1. Kado C.I. // *Horizontal Gene Transfer* **2002**, *45-III*.

Структура и цитокин-индуцирующая активность капсульного полисахарида морской грамотрицательной бактерии *Cobetia amphilecti* КММ 1561^{T}

Шитова П.В.[1,2*], Фильштейн А.П.[1], Романенко Л.А.[1], Кокоулин М.С.[1]
[1]*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток*
[2]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
[*]polinashitova1@gmail.com

Морские бактерии выработали комплекс адаптивных стратегий, обеспечивающих их выживание и размножение в морской среде, ключевым элементом которых являются структурные особенности клеточных мембран. У грамотрицательных бактерий внешняя мембрана клеточной стенки преимущественно состоит из липополисахаридов — амфифильных макромолекул, интегрированных в фосфолипидный бислой. Адаптивным механизмом служит способность некоторых бактерий синтезировать внеклеточные полисахариды. Согласно современной классификации, эти соединения подразделяются на капсульные полисахариды (КПС), прочно ассоциированные с клеточной поверхностью, и экзополисахариды, секретируемые в окружающую среду. Микроорганизмы рода *Cobetia* представляют собой облигатные морские грамотрицательные бактерии, и на данный момент род включает лишь три валидно опубликованных вида — *Cobetia marina*, *Cobetia crustatorum* и *Cobetia amphilecti*. Интерес к исследованию данных микроорганизмов обусловлен тем фактом, что большинство из них способны продуцировать сульфатированные гликополимеры.

Из штамма *C. amphilecti* КММ 1561^{T} впервые выделен и очищен КПС. Компонентный анализ выявил наличие в его составе остатков 3-дезокси-D-*манно*-октулозоновой кислоты (Kdo), 2-амино-2-дезокси-4,6-O-[1-карбоксиэтилиден]-D-галактозы [D-Gal*p*NAc4,6(Pyr)], а также сульфатных групп (45,2%). Методом спектроскопии ЯМР установлена первичная структура повторяющегося звена КПС. Показано, что полисахарид представляет собой регулярную цепь из дисахаридных звеньев, содержащих 2-ацетамидо-2-дезокси-4,6-O-[1-(*R*)-карбоксиэтилиден]-D-галактопиранозу и 3-дезокси-D-*манно*-октулозоновую кислоту, сульфатированную по положению *O*-5. Моносахаридные остатки соединены между собой посредством β-(1→7) и β-(2→3) гликозидных связей, соответственно:

→3)-β-D-Gal*p*NAc4,6(*R*-Pyr)-(1→7)-β-Kdo*p*5S-(1→

В последние годы наблюдается рост числа исследований, посвященных изучению влияния полисахаридов морских бактерий на иммунную систему позвоночных. Установлено, что сульфатированные полисахариды способны к многоточечному взаимодействию с рецепторами иммунокомпетентных клеток, что обусловливает их потенциал в модуляции различных звеньев иммунного ответа. В ходе исследования была изучена цитокин-индуцирующая активность КПС *C. amphilecti* КММ 1561^{T} на модели мононуклеарных клеток периферической крови человека. Установлено, что КПС в концентрациях от 10 нг/мл стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, включая ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β. Способность КПС в низких концентрациях стимулировать продукцию ключевых провоспалительных цитокинов свидетельствует о его иммуностимулирующем потенциале и возможной роли в активации врожденного иммунного ответа. Эти результаты представляют перспективу для дальнейшего изучения КПС в качестве потенциального иммуностимулирующего агента.

Применение хлорина ЭТФК для антимикробной фотодинамической терапии

Шодунке О.К.[1*]
[1]*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток*
[*]shodunke.ok@dvfu.ru

Антимикробная резистентность (AMP) является существенной угрозой для глобального здравоохранения, и по прогнозам, к 2050 году она может приводить к 10 миллионам смертей ежегодно [1]. Антимикробная фотодинамическая терапия (аФДТ) рассматривается как перспективный альтернативный подход, основанный на применении фотосенсибилизаторов, которые при активации светом генерируют активные формы кислорода (АФК). Высокий потенциал в качестве эффективного фотосенсибилизатора продемонстрировал хлорин ЭТФК — (3S,4S)-14-этил-9l(гидроксиметил)-4,8,13,18-тетраметил-20-оксо-3-форбинефропаноиновая кислота, выделенный из змеехвостки *Ophiura sarsii* [2].

Целью данной работы являлась оценка антимикробной активности хлорина ЭТФК в отношении стандартных штаммов микроорганизмов и его перспективность против антибиотикорезистентных штаммов бактерий.

Для достижения данной цели стандартные штаммы бактерий *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* обрабатывали хлорином ЭТФК с последующей активацией красным светом (660 нм). Жизнеспособность оценивали по количеству колониеобразующих единиц (КОЕ) в твёрдой среде и по изменению оптической плотности (OD_{600}) в жидкой культуре с использованием многофункционального планшетного ридера Cytation 5 (BioTek, США). В качестве контролей выступали бактериальные клетки, обработанные только светом или только фотосенсибилизатором, без облучения.

По результатам исследования хлорин ЭТФК проявил выраженную антимикробную активность, особенно против Золотистого стафилококка *S. aureus*. Ингибирование зависело от концентрации и значительно превышало показатели контроля.

Ссылки:

1. Maldonado-Carmona N., Ouk T.-S., Calvete M. J. F., et al. // *Photochem. Photobiol. Sci.* **2020**, *19*(4), 445–461.
2. Klimenko A., Rodina E.E., Silachev D., et al. // *Biomedicines* **2022**, *10*(1), 134.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Авилов С.А. 13
Автина Т.В. 15
Акимов М.Г. 34
Аксёнов-Грибанов Д.В. 43
Антонов А.С. 17
Ануфриев В.Ф. 33
Апостол А.А. 14, 15
Апостол С.В. 14, 15
Аралов А.В. 24
Архангельская В.С. 38
Балабанова Л.А. 42
Баталова А.А. 43
Безуглов В.В. 34
Белаш Е.А. 39
Белов Е.А. 20
Белова В.С. 16
Белышенко А.Ю. 43
Берестецкий А.О. 35
Бикташева Л.Р. 25
Боркунов Г.В. 17, 28
Будкина А.Ю. 22
Булышева Е.О. 40
Быстрицкая Е.П. 18
Ведерникова В.О. 19
Волкова А.А. 41, 49, 55
Гейн В.Л. 48
Гилеп А.А. 8
Голышева А.А. 20
Голубева Т.С. 23
Горошкова Ю.Р. 42
Грабовец И.П. 8
Грецкая Н.М. 34
Грудо А.В. 8
Дмитренок П.С. 9, 32, 54
Дмитриева М.Е. 43
Дубовик В.Р. 35
Дудкин Р.В. 32
Дышловой С.А. 12
Ермак И.М. 12
Жидков М.Е. 12, 28
Захаренко В.М. 21
Зекиева А.Ф. 44
Зильберг Р.А. 40, 41, 44, 45, 49, 55, 56
Зубрицкий А.В. 22
Иванов А.А. 23
Иванов А.С. 8, 10
Иванчина Н.В. 13, 21, 38
Исаева М.П. 18
Ишмакаева Г.И. 45, 49, 56
Калинин В.И. 13
Калужский Л.А. 10
Камзеева П.Н. 24
Канарская М.А. 30
Карпова М.А. 8
Карпуть Е.Ю. 8
Касимова Н.Н. 48
Кветкина А.Н. 26
Кириченко А.А. 25
Киричук Н.Н. 11
Кича А.А. 13
Климанова А. 24
Климович А.А. 26
Кожушная А.Б 46
Кокоулин М.С. 16, 59
Колесникова С.А. 46
Колмыкова А.И. 26
Коми А. 27
Кузубова Е.В. 14
Куликов В.В. 47
Куриленко В.В. 18
Курнявцева Т.В. 51
Лебедев Т.Д. 12
Лев С.В. 15
Лещенко Е.В. 16, 28
Липатова О.Е. 43
Ломзов А.А. 30
Лукина Е.Г. 35
Макарьева Т.Н. 13
Маляренко Т.В. 21, 38
Маямсина О.О. 48
Медведева Ю.А. 22
Менчинская Е.С. 46, 52
Морозов А.В. 12
Мухаметдинов Ч.Р. 49, 56
Мягчилов А.В. 27
Надараиа К.В. 20, 37
Недашковская О.И. 42
Нестеренко Л. Е. 29

Новикова С.В. 30
Новожилова Е.В. 32, 54
Носкова Ю.А. 42
Орешков С. 24
Павлова Н.А. 35
Патрушев М.Г. 31
Пашкова А.И. 50
Пелагеев Д.Н. 53
Пентехина Ю.К. 42
Пивкин М.В. 11
Пислягин Е.А. 46
Попов Р.С 28, 32, 33
Похило Н.Д. 54
Прасолов В.С. 12, 19
Радченко А.И. 14
Романенко Л.А. 16, 59
Рубцова М.П. 24
Рындина В.Д. 51
Савагина А.Д. 52
Савельева А.Е. 33
Северов В. 24
Седых Т.А. 50
Сейткалиева А.В. 42
Сильченко А.С. 13
Соболева С.Е. 50
Соколова Л.И. 27
Спирин П.В. 12, 19
Старновская С.С. 53
Стоник В.А. 13
Струк Д.А. 31
Струшкевич Н.В. 8
Суховерхов С.В. 31
Тарбеева Д.В. 54
Тельнова Т.Ю. 43
Терес Т.Б. 49, 55
Траоре М. 56
Федореев С.А. 54
Федоров Д. 24
Фильштейн А.П. 59
Хаддур Н. 34
Хмель О.О. 35
Худякова Ю.В. 11
Цоллер А. 57
Цыбрук Т.В. 8
Чеботарев Д. В. 36
Чингизова Е.А. 21, 28, 38, 52, 53
Шандурский В.А. 37
Шапрова О.Н. 58
Шелковникова В.Н. 43
Шепелев Н.М. 24
Шерстяных Г.Д. 34
Шестаков А.С. 51
Шитова П.В. 59
Шодунке О.К. 60
Щербаков Д.Н. 39, 47, 58
Юрченко А.Н. 35, 53
Юрченко Е.А. 28, 29, 46, 52
Яблоков Е.О. 10
Языкова В.В. 15

9 785002 701605

XXII ВСЕРОССИЙСКАЯ МОЛОДЁЖНАЯ ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ ПО АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ ХИМИИ И БИОЛОГИИ

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29-33, стр. 27, ком. 105
Тел.: (495) 973-72-28, 665-34-36
Подписано к использованию 23.09.2025.
Объем 3,9 Мбайт. Электрон. текстовые данные. Заказ 994.