

Установлено, что профилактическое введение агарициновой кислоты оказывает антиульцерогенную активность на геликобактерподобной модели язвообразования.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале агарициновой кислоты и прочих продуктов трутовика в качестве перспективных желчегонных и гастропротекторных препаратов, а также подтверждают высокую эффективность виртуального (компьютерного) скрининга и его преимущества перед традиционными методами.

Разработанный нами компьютерный алгоритм прогнозирования биологической активности органических молекул, основанный на многомерном анализе квантово-химических дескрипторов молекул индивидуальных лекарственных веществ, позиционируется как средство априорного описания фармакологического действия соединений, обладающих средней или высокой фармацевтической новизной.

УДК 615.243.3:615.451.13:615.272.4:54

#### АНТИОКСИДАНТНАЯ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Д. С. Баев, И. В. Сорокина, Т. Г. Толстикова,  
Н. А. Жукова, О. Б. Казакова\*

Новосибирский институт органической химии,  
Институт органической химии УрО РАН\*

Выявлена биологическая активность новых производных бетулоновой кислоты с использованием программы PASS.

*Ключевые слова:* бетулоновая кислота, антиоксидантная активность, гепатопротекторная активность.

Существенным недостатком цитостатической полихимиотерапии является ограниченная избирательность в отношении опухолевых клеток и связанная с этим высокая общая токсичность. В связи с этим актуальным является поиск высокоэффективных корректоров побочных эффектов цитостатической терапии. Гепатобилиарная система является уязвимой для повреждающего действия цитостатиков. Поэтому коррекция полихимиотерапии гепатопротекторными и антиоксидантными средствами повышает ее переносимость.

С целью поиска новых корректоров цитостатической терапии были исследованы 24 впервые синтезированных соединений ряда лупана. Предварительно было проведено прогнозирование спектра биологической активности этих соединений с помощью программы PASS. Выявлена группа азотосодержащих производных бетулоновой кислоты с теоретически высокой антиоксидантной и гепатопротекторной активностью: 3-оксим бетуло-

новой кислоты (ОБК), 3β,28-ди-*O*-никотинат бетулина (ДНБ), метиловый эфир 3-семикарбазон-бетулоновой кислоты (СБК), 3-оксо-28-(*O*'-метил-*L*-изолейцино)-карбонил-28-луп-20(29)-ен (АБК). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Вероятность прогнозируемого фармакологического эффекта

Соединение	Антиоксидантная активность ( $p_a$ )*	Гепатопротекторная активность ( $p_a$ )*
ОБК	0,595	0,625
ДНБ	0,706	0,717
СБК	0,548	0,603
АБК	0,524	0,567

\*  $p_a$  — вероятность наличия активности.

Экспериментальная оценка антиоксидантного и гепатопротекторного действия агентов проводилась на модели токсического СС<sub>1</sub><sub>4</sub>-гепатита. Соединения вводили внутривенно в дозе 100 мг/кг. Контрольные животные получали воду, группа сравнения — антиоксидант дигидрокверцетин (ДКВ) в дозе 100 мг/кг. Токсический гепатит вызывали у всех животных путем внутривенного введения 25%-го масляного раствора четыреххлористого углерода в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела через час после введения агентов. Через сутки в сыворотке крови определяли активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и концентрацию малоновой диальдегида (МДА). Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

#### Биохимические показатели сыворотки крови

Группа	АЛТ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л	ЩФ, МЕ/л	МДА, мкмоль/л
Контроль	435,83±74,85	722,29±102,06	786,50±46,21	3,10±0,79
ДКВ	228,83±25,86*	469,33±70,11*	523,43±73,06*	1,93±0,21*
ОБК	384,78±14,85	698,13±31,71	370,71±34,42*	1,82±0,11**
ДНБ	342,13±87,99	572,14±102,10	812,43±58,72	2,26±0,29*
СБК	466,40±45,95	541,40±83,65*	983,20±114,04	2,17±0,29
АБК	211,29±28,98*	361,57±62,15*	731,17±86,62	2,85±0,07

\*  $p > 0,05$ ;

\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контролем.

Установлено, что антиоксидантный эффект ОБК, ДНБ и СБК сравним с эффектом ДКВ. Антиоксидантная активность АБК в 1,5 раза ниже, чем у референс-препарата, однако данный агент проявляет выраженное антицитолитическое действие, существенно снижая активность трансаминаз. Следует также отметить значимый антихолестазный эффект у ОБК. Таким образом, в ряду новых производных бетулоновой кислоты выявлены следующие перспективные соединения: ОБК (антиоксидант с антихолестазными свойствами), ДНБ (антиоксидант) и АБК (эффективный гепатопротектор).

Экспериментальные данные показали высокую достоверность прогнозирования биологической активности с помощью программы PASS для ОБК, ДНБ и АБК. Наличие антиоксидантных и гепатопротекторных свойств у исследованных соединений позволяет проводить дальнейшие исследования *in vivo* с целью выявления высокоэффективных корректоров цитостатической терапии.

УДК 615.2:542.91:577.15.07

### СИНТЕЗ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ОНА

Г. М. Бутов, П. М. Васильев\*, Г. Ю. Паршин,  
В. М. Мохов, Р. У. Кунаев

*Волжский политехнический институт, Волгоградский  
государственный медицинский университет\**

Произведен синтез и виртуальный скрининг биологической активности адамантилсодержащих производных триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она.

*Ключевые слова:* синтез, виртуальный скрининг, биологическая активность.

Ранее нами разработан метод получения адамантилсодержащих карбонильных соединений с использованием в качестве адамантилирующего агента тетрацикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>.0<sup>1,3</sup>]декана (1,3-дегидроадамантиана). Реакцией 1,3-дегидроадамантиана с кетонами, альдегидами, кетоэфирами и β-дикетонами нами были получены соответствующие адамантилсодержащие карбонильные соединения с высоким выходом и селективностью.

В продолжение исследований химических реакций 1,3-дегидроадамантиана с карбонильными соединениями осуществлено взаимодействие данного пропелана с бициклическими кетонами: 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-оном (D,L-камфорой), 5,5,6-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-оном (изокамфаном) и 3-бром-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-оном (бромкамфорой).

Адамантирование производных триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-она без катализаторов при температуре 90—100 °С и продолжительности 4—6 часов приводит к соответствующим адамантилсодержащим производным: триметил-3-(адамант-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ону, 5,5,6-триметил-3-(адамант-1-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ону и 1,7,7-триметил-3-(1-бромадамант-3-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ону с выходом 80—82 %. Структура соединений доказана методами ЯМР<sup>1</sup>H- и масс-спектрометрией, а состав — хромато-масс-спектрометрией.

Указанные соединения были направлены на внеэкспериментальный компьютерный скрининг, который включал два этапа.

На первом этапе с помощью ИТ «Микрокосм» была произведена оценка возможного уровня

19 видов биологической активности: анальгетической, наркотической, местноанестезирующей, антидепрессантной, фунгицидной, антигерпесвирусной, анти-ВИЧ, противолейкозной, противоопухолевой, противогриппозной, антипикорнавирусной, антисептической, канцерогенной, кардиостимулирующей, кардиотонической, гипогликемической, нейрореплетической, ноотропной, транквилизирующей, туберкулоостатической.

На втором этапе для нескольких наиболее перспективных видов активности результаты прогноза в ИТ «Микрокосм» были уточнены с помощью методов молекулярного моделирования, а именно методом 3D-сходства к эталонным структурам известных лекарственных веществ.

По итогам двух этапов компьютерного скрининга выработаны достоверные мотивированные заключения о перспективности экспериментальных исследований ряда биологических свойств изучаемых соединений.

*Заключение:*

1. Все соединения должны проявлять высокую противогриппозную активность.

2. Все соединения должны проявлять либо высокую, либо, более вероятно, умеренную анальгетическую активность.

3. Все соединения должны проявлять либо высокую, либо, более вероятно, умеренную кардиотоническую активность.

4. Все соединения должны проявлять антигерпесвирусную активность.

5. 1,7,7-триметил-3-(1-бромадамант-3-ил)бицикло[2.2.1]гептан-2-он должен проявлять противоопухолевую и противолейкозную активности.

В настоящее время синтезированные соединения переданы на экспериментальное изучение противогриппозной активности.

УДК 615.07:615.2:634.58

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКТИНА АРАХИСА С УГЛЕВОДАМИ: РАССМОТРЕНИЕ МЕТОДОМ QM/MM- И АИМ-АНАЛИЗА

Н. А. Бычков, А. Н. Панкратов, О. М. Цивилева\*

*Саратовский государственный университет\*,  
Институт биохимии и физиологии растений  
и микроорганизмов РАН, г. Саратов*

Рассмотрено взаимодействие лектина арахиса с углеводами методами QM/MM и АИМ-анализа.

*Ключевые слова:* QM/MM-анализ, АИМ-анализ, лектин арахиса, углеводы.

Особый интерес для супрамолекулярной химии представляют белки-лектины. Белок-лигандное взаимодействие обуславливает возможность протекания иммунных реакций, избирательность действия лекарств, сопровождает самосборку органелл.