



**СБОРНИК ТЕЗИСОВ XIV КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ ИФАВ РАН**



Черноголовка
2024 г.

СБОРНИК ТЕЗИСОВ
Четырнадцатой Конференции
Молодых Учёных ИФАВ РАН

Черноголовка, Российская Федерация
10 декабря 2024 года

УДК 616.894-053.8; 541.69:54(091); 66.017
ББК 24.2; 28.072; 30.37

Сборник тезисов докладов Четырнадцатой конференции молодых учёных ИФАВ РАН. – Черногловка: ФИЦ ПХФ и МХ РАН, 2024. – 20 с.

Составители:
Стариков А.С.
Устюгов А.А.

Конференция молодых учёных ИФАВ РАН впервые состоялась в декабре 2011 года, и с тех пор она стала ежегодной отличной возможностью для аспирантов и молодых учёных института представить результаты своей работы, получить опыт устного выступления и обсудить результаты с коллегами.

Термо- и магниточувствительный однослойный мягкий актюатор на основе поли(N-изопропилакриламида) и нанокристаллической целлюлозы, полученный методом прямой печати чернилами

Беляева А.А., Морозова С.М.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
belanastal_a@mail.ru

Актюаторы, вдохновлённые движением растений, перспективны для биомедицинской инженерии в качестве манипуляторов для мягких материалов и имплантов с памятью формы. В этой работе мы создали однослойный мультистимульный актюатор, который может принимать форму, запрограммированную за счет распределения компонентов. Были разработаны два типа чернил с использованием стимулчувствительных гидрогелей на основе поли(N-изопропилакриламида) (ПНИПАМ) (чернила 1) и нанокристаллической целлюлозы (чернила 2) для изготовления мягкого актюатора.

Чернила 1 являются термочувствительными за счёт содержания в составе ПНИПАМ, который претерпевает конформационный переход «клубок-глобула» при температуре выше нижней критической температуры растворения в воде (32°C). Магнитные свойства чернил 2 были обусловлены наличием в составе наночастиц биосовместимого магнетита Fe_3O_4 (рис. 1).



Рисунок 1. Схема получения мультистимульного актюатора и примеры форм, которые были получены.

Актюатор получается путём выдавливания чернил из шприца по определённому шаблону. В зависимости от исходного рисунка можно получить различные формы актюатора, например, завиток, спираль и захватчик. Сочетание независимой реакции на раздражители и возможности программирования трёхмерной структуры актюатора делает его перспективным для производства инвазивных медицинских устройств.

Характеристика нейрохимического дофаминового статуса бессинуклеиновых животных

Бобков Т.И., Хизева А.А., Чапров К.Д.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
md.t.bobkov@gmail.com

Белки семейства синуклеинов играют важную роль в работе нервной системы. Многие исследования показывают, что синуклеины влияют на передачу нервных импульсов, ассоциированных с дофамином. Это позволяет предположить, что отсутствие всех трех синуклеинов может влиять на снижение передачи нервного импульса и замедление поведенческих парадигм.

Цель: описать взаимосвязь исследовательской активности мышей с уровнем дофамина на фоне отсутствия всех белков семейства синуклеинов.

В качестве экспериментальной модели для изучения нарушения функции синуклеинов были использованы мыши с тройным нокаутом по генам семейства синуклеинов (ТКО) и контрольная линия мышей без модификации генома (WT). Исследовательская активность 12-месячных мышей была проанализирована в тесте «открытое поле» при помощи программного обеспечения Noldus EthoVision XT. По окончании тестирования животные были подвергнуты терминальной эвтаназии с последующей диссекцией заданных зон. Уровень дофамина и его метаболитов в дорзальном стриатуме измеряли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, также оценивали уровень экспрессии генов моноаминоксидаз А и В, катехол-О-метилтрансферазы, альдегиддегидрогеназы и тирозингидроксилазы в зоне среднего мозга, где находятся тела дофаминергических нейронов.

Результаты эксперимента показали, что при полном отсутствии синуклеинов у мышей с тройным нокаутом ТКО развивается гиперактивный фенотип по сравнению с контрольной группой WT. Также у данной экспериментальной ТКО модели обнаружено резкое снижение уровня дофамина и его метаболитов в дорзальном стриатуме, где располагаются синапсы дофаминергических нейронов. Однако, уровень экспрессии анализируемых генов, вовлеченных в регуляцию оборота дофамина, оставался неизменными в тканях среднего мозга. Это может свидетельствовать о формировании устойчивой системы оборота дофамина без участия белков семейства синуклеинов.

Исследование поддержано грантом РФФИ №23-24-00450.

Модуляция митохондриальных функций как возможный механизм нейропротекции

Веселов И.М., Шевцова Е.Ф.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

jowent@mail.ru

Роль митохондрий и регуляции «редокс» состояния клеток как мишеней реализации нейропротекторного эффекта потенциальных лекарственных препаратов трудно переоценить. В этом направлении активно исследуется возможность регуляции энергетических функций, кальциевого гомеостаза, продукции и нейтрализации свободных радикалов и окислительных повреждений в клетках, влияния на митохондриальный потенциал и поры митохондриальной проницаемости (пМП).

Для выявления митопротекторов были выделены соединения-лидеры, способные увеличить устойчивость митохондрий к открытию пМП. Так лидером в ряду конъюгатов гамма-карболинов и аминоксамантанов установлено соединение CA9169x (10μM), подавляющее скорость опосредованного кальцием (20-30μM/мг) «набухания» митохондрий на 85-95% и тем самым предотвращающее потерю митохондриального потенциала. При воздействии чрезмерного количества глутамата на клетки коры головного мозга крыс (первичная культура) данное соединение (1μM) также уменьшало степень деполаризации митохондрий. Подавление перекисного окисления липидов и увеличение содержания восстановленной формы глутатиона (GSH) также может быть механизмом увеличения устойчивости митохондрий к открытию пМП, и такой механизм обнаружен в ряду представителей изохинолинов. Лидерами по этим тестам стали соединения NH3 и F-46, ингибирующие Fe²⁺-индуцированное ПОЛ на 70-90% (10μM) и повышающие уровень GSH в клетках нейробластомы SH-SY5Y на 30-40% (3μM).

В случае положительных результатов в дальнейших экспериментах по клеточной защите в условиях глутаматной токсичности и усиленного окислительного стресса указанные лидеры могут тестироваться на моделях мозговой ишемии и активации NADPH-оксидазы – явлениях, сопутствующих многим нейродегенеративным заболеваниям, связанным с нарушением кальциевого гомеостаза [1].

1. Baev A.Y., Vinokurov A.Y., Novikova I.N., Dremin V.V., Potapova E.V., Abramov A.Y. Interaction of Mitochondrial Calcium and ROS in Neurodegeneration. Cells. 2022; 11(4), 706.

Использование реакции Михаэля для получения функционализированных аэрогелей на основе SiO₂

Власенко Н. Е.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

gmxten@yandex.ru

Аэрогели, содержащие аминогруппы, применяют в качестве экстрагентов благородных металлов и как катализаторы, совмещающие в себе свойства как гетерогенных, так и гомогенных катализаторов. Реакция Михаэля с участием производных акриловой кислоты (сложные эфиры, амиды, акрилонитрил) и аминокислотосодержащих алкоксисиланов приводят к получению (после гидролиза, гелирования и сверхкритической сушки) аэрогелей, поверхность которых будет содержать две донорные группы – амино- и сложноэфирную/амидную/нитрильную. После нанесения на аэрогель ионов каталитически активного металла Pd²⁺ получены аэрогели, которые использовали в реакциях гидрирования кратных связей (схема 1).

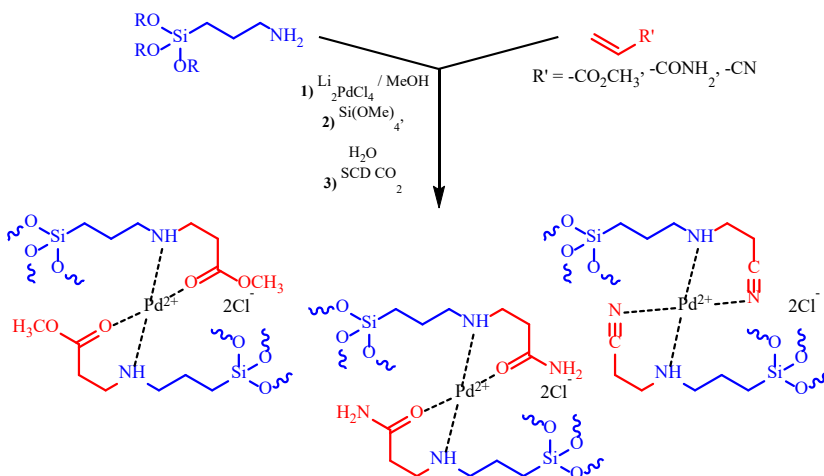


Схема 1. Получение аэрогелей, модифицированных производными акриловой кислоты.

Полученные аэрогели исследованы физико-химическими методами. Изучена каталитическая активность аэрогелей в модельных реакциях каталитического гидрирования. Аэрогели продемонстрировали высокую каталитическую активность при гидрировании кратных связей C=C, C≡C и C=O.

Длина алкильных заместителей как фактор управления свойствами аэрогелей на основе SiO₂

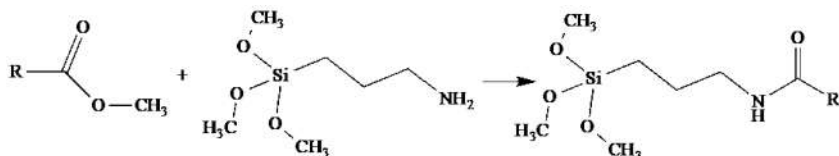
Гожилова И.О., Страумал Е.А.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

innagozhik@gmail.com

Аэрогели – это метастабильные высокопористые материалы, обладающие низкой плотностью, высокой удельной площадью поверхности, низкой тепло- и звукопроводностью. Наиболее известными среди оксидных аэрогелей являются аэрогели на основе диоксида кремния. Синтез таких аэрогелей представляет собой контролируемый гидролиз алкоксисиланов в неводном органическом растворителе (спирты, ацетон, ацетонитрил и др.) с добавлением воды, а также катализатора.

Для синтеза модифицированных аэрогелей нами были получены замещенные силаны путем ацилирования аминопропилтриметоксисилана метиловыми эфирами уксусной, валериановой, пеларгоновой и стеариновой кислот (рис.1).



R = CH₃, C₄H₉, C₈H₁₇, C₁₇H₃₅

Рисунок 1. Реакция получения модифицированного силана.

Полученные модифицированные аэрогели были охарактеризованы методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), ИК-спектроскопии и низкотемпературной адсорбции азота. Кроме того, для изучения гидрофобности поверхности полученных материалов был измерен краевой угол смачивания. Было показано, что увеличение длины алкильного заместителя в структуре исходного силана приводит к гидрофобизации поверхности вплоть до получения супергидрофобного материала.

Изучение микроструктуры аэрогелей показало, что увеличение длины алкильного заместителя в модифицированном силане приводит к образованию более рыхлых агломератов и более однородной сетки геля.

Исследование поддержано грантом РФФ № 24-73-00066.

Изменение экспрессии длинных некодирующих РНК при клеточном стрессе

Залевская В.Н., Кухарский М.С.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

valeriya.nikolaevna2000@yandex.ru

Длинные некодирующие РНК (днРНК) в нервной системе обеспечивают тканеспецифичную эпигенетическую и транскрипционную регуляцию активности белок-кодирующих генов, а также участвуют в клеточной дифференцировке, росте нейритов и синаптогенезе [1].

Целью данного исследования было изучение изменений в экспрессии стресс-зависимых днРНК при трёх типах клеточного стресса: ЭПР-стрессе, окислительный стресс и ингибирование ДНК-топоизомеразы I.

В исследовании использовали первичные гиппокампальные культуры, полученные от животных линии C57Bl/6 на третий день постнатального развития. Была проведена оценка экспрессии двадцати пяти днРНК после обработки клеток ингибитором протеасом MG132 (10 мкМ), индуктором окислительного стресса NaAsO₂ (0,5 мМ), а также ингибитором ДНК-топоизомеразы I камптотецином (100 мкМ).

В результате было установлено, что экспрессия днРНК *Lncpraga* неспецифически уменьшается в ответ на все виды стресса, уровень *C130071C03Rik*, *Gm26917* и *Peg13* изменяется при обработке культур камптотецином и ЭПР-стрессе, экспрессия днРНК *Mir9-3hg* снижается при окислительном стрессе и ингибировании ДНК-топоизомеразы I. Было выявлено увеличение экспрессии *Kcnq1ot1*, *Shng1*, *2410006H16Rik*, *Malat1*, *Spata51l* и уменьшение уровня *Gm35040*, *Ppnr* и *Mir99ahg* при ЭПР-стрессе, а также изменение уровня *Neat1* и *Mir100hg* в ответ на окислительный стресс.

Таким образом был выявлен ряд днРНК, экспрессия которых изменяется в первичных нейрональных культурах в ответ на различные типы клеточного стресса.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ (тема № FFSG-2024-0021, № FFSG-2024-0023).

1. Briggs J.A. et al. Mechanisms of Long Noncoding RNAs in Mammalian Nervous System Development, Plasticity, Disease, and Evolution // *Neuron*. 2015. Vol. 88, № 5. P. 861–877.

Разработка критериев для оценки эффективности оптического лимитирования фталоцианинов

Ибрагимова А.А.^{1,2}, Толбин А.Ю.²

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

sir.ar324@gmail.com

Оценка эффективности оптического лимитирования – одна из основных задач, которая стоит перед инженерами в ходе разработки новых устройств для создания защиты от повреждающего действия лазерного излучения. В связи с этим, необходимо определить ряд критериев, что позволит в сжатые сроки подобрать подходящий поглощающий материал для опытного образца.

Фталоцианины обладают высокими нелинейно-оптическими свойствами, что позволяет применять их для реализации данной задачи [1]. На примере серии из шести фталоцианинов были получены характеристики лимитирования лазерного излучения: нелинейный коэффициент поглощения, коэффициент ослабления, порог лимитирования и динамический диапазон [2]. В ходе спектроскопических измерений на основе изменения экстинкции получены данные об агрегации красителей: линейная экстинкция, агрегационный порог, динамика изменения экстинкции [3].

На основе алгоритма CORRELATO [4] разработан подход сортировки красителей по степени их эффективности в оптическом лимитировании с выводом аналитических выражений и соответствующих критериев. Полученные выражения учитывают толщину оптического слоя и концентрацию красителя в нем, что важно для выполнения технических заданий.

1. Yahya, M., *et al.* Dyes Pigm, 2022. **198**: p. 109960.
2. Tolbin, A.Y. ACS Omega, 2022. **7**(32): p. 28658-28666.
3. Tolbin, A.Y., *et al.* New J Chem, 2023. **47**(3): p. 1165-1173.
4. Tolbin, A.Y., *et al.* PCCP, 2024. **26**(11): p. 8965-8972.

Синтез фосфоизостеров аспарагиновой кислоты

Иванов Д.Е.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

cratos97@yandex.ru

Фосфиновые псевдопептиды, фосфоизостеры природных пептидов, являются мощными ингибиторами Zn-металлопротеиназ, участвующих в различных биологических процессах [1]. Данная работа посвящена развитию методологии синтеза структурных изостеров пептидов – аминокислотных **1** на основе фосфонистого изостера аспарагиновой кислоты **2** (рис.1).

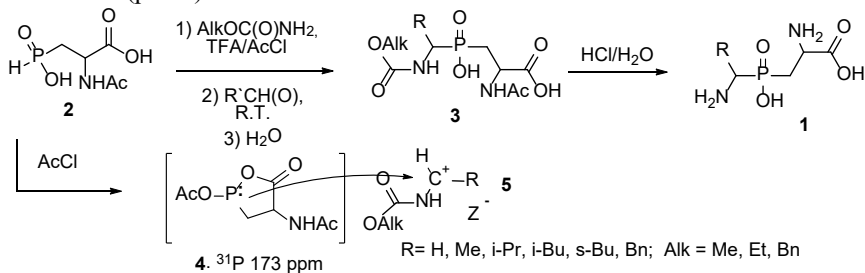


Рисунок 1. Синтез фосфиновых изостеров аспарагиновой кислоты.

Амидоалкилирование кислоты **2** в среде ацетилхлорида даёт $\text{N,N}'$ -дизащищенные фосфиновые кислоты **3**, которые можно рассматривать как фосфиновые структурные изостеры аспарагиновой кислоты. В условиях амидоалкилирования фосфонистой кислоты **2** в среде AcCl в спектре ^{31}P ЯМР реакционной массы наблюдается сигнал в области, характерной для соединений трёхвалентного фосфора ($\delta_{\text{P}} \sim 173$ ppm).

На основании ранее полученных данных [1] мы полагаем, что в условиях реакции происходит ацилирование и дегидратация кислоты **2** с генерированием *in situ* нуклеофильного интермедиата, смешанного фосфо-карбонового ангидрида, фосфолактона **4**. В качестве электрофильного компонента реакции выступают генерируемые *in situ* алкокси-карбонилиминиевые ионы **5** [1,2].

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФ № 23-23-00158.

1. М.Е. Dmitriev, S.R. Golovash, A.V. Borodachev, V.V. Ragulin. *J. Org. Chem.* 2021, 86, 593-600.

2. С.Р. Головаш, Д.Е. Иванов, А.В. Бородачёв, В.И. Шестов, М.Э. Дмитриев, В.В. Рагулин. *ЖОХ.* 2024. Т.94. № 1. С. 98-104.

Виртуальная стадия молекулярного дизайна ингибитора гексокиназы человека первого типа

Карташев С.А.^{1,2}, Семаков А.В.¹, Пухов С.А.¹

¹ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

²ФФФХИ МГУ, Москва, Россия

aurum.cartashev@yandex.ru

Гексокиназа – фермент, осуществляющий прохождение первой стадии гликолиза, которая рассматривается рядом исследователей как мишень для противоопухолевой терапии. Проведён поиск потенциальных ингибиторов методом виртуального скрининга. Оценку осуществляли методом молекулярного докинга в программе Glide из пакета программ Schrodinger. В качестве библиотеки лигандов для виртуального скрининга использовали генеративную базу из 2500 веществ, которые могут быть синтезированы по реакции присоединения аза-Михаэля из двух строительных блоков – акцептора Михаэля (50 вариантов) и аминного компонента (50 вариантов). Акцепторы Михаэля, использованные для генерации виртуальной библиотеки, в основном были представлены сесквитерпеновыми лактонами. Такой выбор обусловлен полученными ранее данными о действии представителей этого класса соединений на раковые клеточные линии, доступностью химических модификаций природных лактонов, а также широким биологическим спектром действия в целом.

В ходе виртуального скрининга найдены модельные соединения с бóльшей аффинностью к гексокиназе первого типа чем у глюкозы, ее природного субстрата. Они обладают значительным выигрышем свободной энергии связывания (-66.7) и функцией *g-score* (-8.73). Эти соединения могли бы рассматриваться как эффективные ингибиторы гликолиза, однако природа таких заместителей не позволит провести модификацию, а значит необходим дальнейший поиск подходящих структурных блоков. При успешном поиске и проверке такой подход можно рассматривать как способ дизайна новых структур, способных эффективно блокировать энергообеспечение раковых клеток.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ РАН 2024 года (тема № FFSG-2024-0021)

Динамическая оценка уровня синаптических белков при отсутствии альфа- и гамма-синуклеинов

Краюшкина А.М., Чапров К.Д.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

krayushkina_2016@mail.ru

Белок альфа-синуклеин (a-syn) играет ведущую роль в патогенезе синуклеинопатий и вовлечен в везикулярный транспорт, регулируя формирование пресинаптического пула везикул и высвобождение дофамина. Кроме того, a-syn обладает шаперонной активностью и участвует в образовании с другими белками SNARE-комплекса. Мыши с нокаутом гена a-syn не показывают признаков нейродегенерации. Это может достигаться благодаря реализации нейропротективных свойств другим членом семейства – бета-синуклеином, а также возникающей в синапсе компенсаторной перестройкой. Их описание в ранние сроки после истощения a-syn является актуальной задачей для изучения переключения функций в патологических условиях.

Цель: описать в динамике исследовательскую активность и уровни синаптических белков в стриатуме и среднем мозге у мышей после прижизненной инактивации кодирующего a-syn гена на фоне отсутствия гамма-синуклеина. Для инактивации a-syn группы мышей ТХ (n=15) в 6-месячном возрасте получали внутривбрюшинные инъекции тамоксифена (100 мг/кг, 5 дней). Контрольная группа самцов (n=11) получала растворитель тамоксифена. На 3 временных точках – 1, 2 и 3 месяца оценивались поведенческие параметры в тесте «открытое поле» (Noldus EthoVision XT), а методом иммуноблоттинга с использованием антител были измерены уровни альфа-, бета-синуклеинов, тирозингидроксилазы, SNAP-25, синаптофизина и синтаксина-1.

Согласно полученным результатам через месяц мыши группы ТХ демонстрировали снижение скорости ($p=0.03$) и реже выходили в центр арены ($p=0.01$) по сравнению с контрольной группой. Анализируемые белки на всех временных точках оставались неизменными как в тканях стриатума, так и в тканях среднего мозга, в то время как уровень a-syn достоверно снижался к 9-месячному возрасту в обоих типах ткани ($p=0.03$ в стриатуме, $p=0.03$ в среднем мозге). Это может свидетельствовать как об участии других белков в замещении функции отсутствующего альфа-синуклеина, так и о достаточной для компенсации нативного уровня бета-синуклеина.

Исследование поддержано грантом РФФ №23-24-00450.

Синтез и идентификация фотосенсибилизатора на основе 1,4-дiazепинотрибензопорфиразината Zn(II)

Пичужкин Е.С., Тараканов П.А.

ИФAB ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черногoловка, Россия

egor.p123@gmail.com

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является органосохраняющим методом диагностики и терапии солидных опухолей. Генерация синглетного кислорода и флуоресценция являются основными фотофизическими и фотохимическими параметрами для фотосенсибилизаторов. Также, не менее важным параметром является способность фотосенсибилизатора избирательно накапливаться в солидной опухоли.

Целью данного исследования является разработка метода синтеза фотосенсибилизатора для ФДТ на основе 1,4-дiazепинотрибензопорфиразинатов способных к агрегации в наночастицы в водной среде и дезагрегации при взаимодействии с белками крови.

Низкосимметричные порфиразины A₃B типа являются труднодоступными в виду их низкого выхода (5-7 %). Нами был оптимизирован метод синтеза пропил незамещённого 1,4-дiazепинотрибензопорфиразина Mg(II), что позволило сохранить высокие значения фотохимических характеристик и получить целевой продукт с выходом – 15%. В данной работе мы оптимизировали условия деметаллирования магниевого комплекса в свободный лиганд, и далее его металлирования в Zn(II) – комплекса (рис. 1).

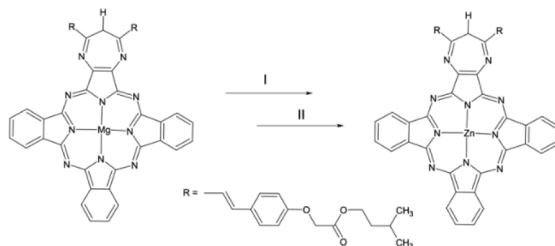


Рисунок 1. Схема синтеза

I: $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$, H_2O , 10°C , II: $\text{Zn}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, Py, 115°C .

Полученные соединения были охарактеризованы методами ЭСП, ^1H ЯМР спектроскопии, MALDI TOF масс-спектрометрии.

В дальнейшем планируется проведение исследование его фотофизических характеристик и получение водорастворимой формы (динатриевой соли).

Клеточная модель агрегации белка альфа-синуклеина на основе мутантной формы α -Syn A53T

Пукаева Н.Е., Овчинников Р.К., Кухарский М.С.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
nadya.pukaeva@mail.ru

Патологическая белковая агрегация является причиной целого ряда нейродегенеративных заболеваний человека. Белок α -синуклеин играет центральную роль в развитии таких заболеваний как болезнь Паркинсона, болезнь Пика, деменция с тельцами Леви и др. Разработка клеточных моделей, воспроизводящих агрегацию и токсичность α -синуклеина, необходима для понимания патогенеза этих заболеваний, а также тестирования новых подходов к их терапии. Накопление олигомерных форм α -синуклеина сопровождается нарушениями в функционировании убиквитин-протеасомной системы и в конечном итоге приводит к клеточной гибели. Целью нашего исследования было создание и характеристика модели агрегации α -синуклеина *in vitro* на основе мутантной формы белка α -Syn A53T.

Была проведена трансфекция клеток SH-SY5Y генетическими конструктами белка α -синуклеина, кодирующими белок дикого типа (α -Syn WT) и склонную к агрегации, мутантную форму белка (α -Syn A53T) в векторе pCDNA3.1. Для моделирования нарушения работы убиквитин-протеасомной системы была использована обработка ингибитором протеасом MG132. После трансфекции проводили иммуноцитохимическое окрашивание антителами к α -синуклеину, с последующим анализом агрегации, с использованием флуоресцентной микроскопии. Анализ числа клеток, содержащих агрегаты, показал, что при ингибировании протеасом, наблюдалось увеличение числа клеток с агрегатами, а также снижение общего количества клеток, в культурах, экспрессирующих α -Syn A53T. Полученная клеточная модель может быть использована для направленного поиска соединений с антиагрегационными и нейропротекторными свойствами.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ (тема № FFSG-2024-0021, № FFSG-2024-0023).

Влияние артемизинина на выживаемость клеток линии SH-SY5Y и его нейропротекторный потенциал

Раченков К.А., Семаков А.В., Пухов С.А., Кухарский М.С.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

rachenkovkirill13@gmail.com

Развитие многих нейродегенеративных заболеваний связано с аномальным процессингом белков в эндоплазматическом ретикулуме нервной клетки и клеточным ответом на подобные нарушения (ЭПР-стресс). Поиск соединений, оказывающих нейропротекторный эффект при нейрональном ЭПР-стрессе, является перспективным и важным шагом в разработке препаратов, направленных на лечение нейродегенеративных заболеваний.

Артемизинин – метаболит растения *Artemisia annua L.*, относящийся к классу сесквитерпеновых лактонов, обладающий противомаларийным действием. Недавние исследования показали, что артемизинин имеет также и нейропротекторные свойства [1].

Целью данного исследования являлась оценка влияния артемизинина и его производных на жизнеспособность перевиваемых клеток нейронального типа SH-SY5Y, а также оценка нейропротекторного эффекта при индуцированном у SH-SY5Y ЭПР-стрессе.

Для определения жизнеспособности клеток культуры SH-SY5Y был проведён МТТ-тест, а для исследования защитного эффекта артемизинина был индуцирован ЭПР-стресс при помощи MG132. Результаты показали, что артемизинин в концентрации 1 мкМ повышает жизнеспособность клеток линии SH-SY5Y до 120% после 48-часового периода инкубации, в отличие от его производных. При индукции ЭПР-стресса артемизинин оказывал защитный эффект, повышая жизнеспособность до уровней, сопоставимых с контрольной группой.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ (тема № FFSG-2024-0021, № FFSG-2024-0023).

1. Zhao, Xia *et al.* Artemisinin Attenuated Hydrogen Peroxide (H₂O₂)-Induced Oxidative Injury in SH-SY5Y and Hippocampal Neurons via the Activation of AMPK Pathway. *IJMS*. 20,11 2680.

Ферроценсодержащие замещённые триазолы как мощные антиоксиданты и ингибиторы самоагрегации бета-амилоида

Скорнякова Т.С., Ковалева Н.В., Болтнева Н.П., Рудакова Е.В.,

Махаева Г.Ф.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

skorniakowat@yandex.ru

Болезнь Альцгеймера (БА) – одно из наиболее распространённых нейродегенеративных заболеваний, имеет мультифакторную природу. Существующие препараты оказывают только симптоматическое действие. Цель работы: оценка биологической активности новых синтезированных соединений ферроценсодержащих замещённых 1,2,3-триазолов **1-4** как потенциальных мультитаргетных препаратов терапии БА (рис. 1).

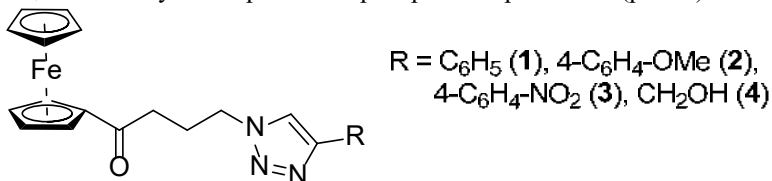


Рисунок 1. Структура ферроценсодержащих замещённых 1,2,3-триазолов.

Показано, что соединения **1-4** проявляют очень высокую антиоксидантную активность (АОА) в тестах АБТС (TEAC=3) и FRAP (1.7 TE). Близкие величины АОА для всех соединений в каждом из тестов указывают на отсутствие значимого влияния структуры заместителя в триазольном фрагменте. Все соединения эффективно ингибируют самоагрегацию β-амилоида (1-42) (Aβ₄₂). Для наиболее активных соединений **1-3** ингибиторная активность составляет (72.1±5.7)%, (75.1±3.1)% и (66.6±3.9)%, соответственно, что в целом соответствует активности референсного соединения мирицетина (74.7±5.2)% и показывает важность наличия ароматического фрагмента в положении 4 триазольного цикла для ингибирования самоагрегации Aβ₄₂. Исследование эстеразного профиля показало, что соединения **1-4** слабо ингибируют холинэстеразы с преимущественным ингибированием БХЭ и относительно слабым ингибированием КЭ. Таким образом, представляет интерес как расширение структур конъюгатов ферроцена и замещённых триазолов, так и углублённое исследование данных соединений как потенциальных нейропротекторных и болезнь-модифицирующих агентов.

Исследование поддержано грантом РФФ № 24-63-00016.

Наноструктурированные заряженные полимерные материалы для оптики и оптоэлектроники

Стаценко Т.Г., Морозова С.М.

ИФЭВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

tatianastatsenko@yandex.ru

Полимерные материалы широко используются для оптических устройств в качестве защитных покрытий, гибких электродов и оптически активных материалов. Данная работа направлена на разработку оптически активной мембраны с нанокристаллами (НК) перовскита CsPbBr_3 , распределёнными в фторированной полимерной матрице, защищающей НК от воздействия воды.

В рамках работы методом спинкоутинга была получена мембрана, состоящая из 3х последовательно нанесенных слоев (рис.1а). Первый полимерный слой изготовлен на основе мономера 1Н,1Н,5Н-Октафторпентил метакрилата; второй – НК размером 200 нм (рис.1б,б') или 6-10 нм (рис.1б'); третий – полимерный слой (рис. 1а).

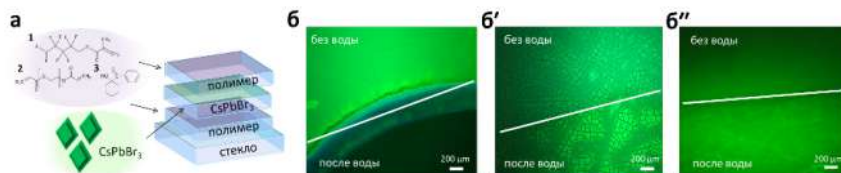


Рисунок 1. Состав и свойства полимерных материалов (а – схема приготовления водостабильной мембраны: **1** мономер: 1Н,1Н,5Н-октафторпентил метакрилат, **2** кросслинкер: поли(этиленгликоль)диакрилат, **3** фотоинициатор: 1-гидроксициклогексилфенилкетон; б-б'' – фото композиционной мембраны до и после погружения в воду. Шкала 200 мкм.

Для получения полимерной матрицы для защиты НК от влаги были оптимизированы составы полимерного слоя за счёт варьирования концентрации мономера и его соотношения с кросслинкером (10-35 мас.%) и фотоинициатором (0,1, 1, 5, 10 мас. %), а также условия спинкоутинга, время УФ-полимеризации. Показано, что после погружения в воду квантовый выход НК защищённых фторированной мембранной сохраняется (рис.1б'-б'') сохраняется, НК без покрытия (рис.1б) теряют свои оптические свойства. Дальнейшая работа направлена на оптимизацию морфологии формирования мембраны, изучение оптических характеристик и создание оптических устройств на основе полученной мембраны.

Исследование поддержано грантом РФФИ №24-29-00780.

Активность супероксиддисмутазы-1 в слёзной жидкости, крови у пациентов и на модели мышей с боковым амиотрофическим склерозом

*Суханова Ю.С., Кухарская О.А., Кухарский М.С.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
is_sukhanova@mail.ru*

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – тяжёлое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей дегенерацией двигательных нейронов первичной двигательной коры, ствола головного мозга и спинного мозга. Неоднородность клинических симптомов и отсутствие надёжных биомаркеров затрудняют диагностику БАС. Нарушение функции белка супероксиддисмутазы-1 (СОД-1) считается одним из молекулярных механизмов, лежащих в основе патологии БАС. Мы измерили общую активность СОД-1 в слёзной жидкости и сыворотке крови пациентов с БАС, здоровых добровольцев, а также на мышью модели БАС, содержащей укороченную форму белка FUS(1-359) человека.

В исследовании были использованы образцы крови и слёзной жидкости от 10 пациентов с диагностированным БАС (3 мужчины и 7 женщин, возраст $59,20 \pm 12,59$ лет) и 12 условно здоровых людей без нейродегенеративных заболеваний (3 мужчины, 9 женщин, возраст $53,25 \pm 17,73$ лет). Также были взяты образцы слёзной жидкости и крови у трансгенных мышей FUS (1-359) в возрасте 6-8 недель (пресимптоматическая стадия) и 12-15 недель (симптоматическая стадия), в качестве контрольной группы использовались животные линии CD1 ($n = 9$ и 12 для образцов слёзной жидкости, $n = 5$ и 9 для образцов крови, соответственно). Активность СОД-1 была измерена спектрофотометрически, основываясь на способности этого фермента ингибировать спонтанное окисление кверцетина в присутствии TEMED при $pH=10,2$.

Средняя активность СОД-1 в слёзной жидкости не отличалась у больных БАС и контрольной группы. Наблюдалось увеличение доли пациентов с низкой активностью СОД-1 в слёзной жидкости. Напротив, активность СОД-1 в сыворотке крови была выше в группе БАС. У трансгенных мышей FUS (1-359) выявлено снижение активности СОД-1 в слёзной жидкости как на предсимптомной, так и на симптоматической стадиях БАС. Активность СОД-1 в сыворотке крови у трансгенных и контрольных животных не различалась.

Биологическая активность соединений на основе конденсированных полиазагетероциклов и замещённых дифениламинов

Шагина И.А.¹, Александрова Ю.Р.¹, Николаева Н.С.¹,
Бегунов Р.С.², Неганова М.Е.¹

¹*ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия*

²*ЯрГУ им. П.Г. Демидова*

schagina.in@yandex.ru

Химиотерапия исторически была основным методом лечения онкологических заболеваний, но несмотря на свою эффективность в борьбе с опухолевыми клетками, имеется ряд серьёзных ограничений, связанных с общей системной токсичностью и возникновением резистентности к лекарству. Поэтому создание новых противоопухолевых агентов является актуальной задачей медицинской химии и фармакологии.

В настоящее время перспективной стратегией повышения терапевтической эффективности цитотоксических агентов и снижения побочных эффектов является разработка гибридных молекул, содержащих несколько различных по строению фармакофорных фрагментов. Присутствие таких объектов, как бензимидазол, триазол, бензотриазол вместе с другими фармакофорами, например, дифениламинным фрагментом может усиливать биологическую активность вещества. Таким образом, синтез и изучение противоопухолевого потенциала бифармакофорных соединений на основе конденсированных полиазагетероциклов и замещённых дифениламинов может способствовать разработке новых фармацевтических препаратов для химиотерапии онкологических заболеваний.

В нашей работе было обнаружено, что в ряду синтезированных соединений на основе конденсированных полиазагетероциклов и замещённых дифениламинов наиболее перспективный цитотоксический профиль в МТТ-тесте продемонстрировали дифениламины, содержащие аминогруппу и бензотриазольный цикл. Данные соединения также были способны ингибировать перекисное окисление липидов гомогената мозга крыс и снижать миграционную активность клеток А549 в тесте «заживление царапины». Таким образом, исследованные гибридные молекулы могут послужить перспективной платформой для дальнейшей разработки на их основе эффективных противоопухолевых соединений.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Беляева Анастасия Александровна.....	3
Бобков Тимофей Игоревич.....	4
Веселов Иван Михайлович.....	5
Власенко Никита Евгеньевич.....	6
Гожикова Инна Олеговна.....	7
Залевская Валерия Николаевна.....	8
Ибрагимова Анастасия Александровна.....	9
Иванов Дмитрий Евгеньевич.....	10
Карташев Сергей Александрович.....	11
Краюшкина Анастасия Михайловна.....	12
Пичужкин Егор Сергеевич.....	13
Пукаева Надежда Евгеньевна.....	14
Раченков Кирилл Андреевич.....	15
Скорнякова Татьяна Сергеевна.....	16
Стаценко Татьяна Геннадьевна.....	17
Суханова Юлия Сергеевна.....	18
Шагина Инна Александровна.....	19

Сдано в печать 27.11.24. Подписано в печать 28.11.24
Формат 60×90/16. Объем 1,25 п.л. Заказ 165. Тираж 60

Отпечатано в ФИЦ ПХФ и МХ РАН
142432, Московская обл., г. Черноголовка, пр-т ак. Семенова, 5
Тел.: 8(49652)2-44-71