

ростом температуры. Также с повышением температуры релаксации от криогенных до нормальных условий средняя энергия нанoeлектромеханических систем повышается на 2-3 кДж/моль, в зависимости от состава нанослоя, а квантовые флуктуации (амплитуды колебаний) с повышением температуры релаксации от криогенных до нормальных условий увеличиваются с 1,5 кДж/моль до 10,8 кДж/моль.

Литература

1. Kasama T. et al. Magnetic microstructure of iron sulfide crystals in magnetotactic bacteria from off-axis electron holography // *Phys. B Condens. Matter*, 2006. Vol. 384, № 1–2. – P. 249-252.
2. Фонаш С., Ротворф А., Казмерски Л. и др. Современные проблемы полупроводниковой фотоэнергетики / под ред. Т. Коутса, Дж. Микина. М.: Мир, 1988. – 263 с.
3. Rashkeev S.N., Limpijumnong S., Lambrecht W. Second-harmonic generation and birefringence of some ternary pnictide semiconductors // *Physical Review B*. 1999. Vol. 59. No.4. Pp. 2737–2748.
4. Kochura A., Fedorenko I., Laiho R. Growth and magnetic properties of Mn-doped ZnSiAs₂/Si heterostructures // *Physica Status Solidi*. 2009. Vol. 5. No.6. Pp. 1336-1338.
5. Neumann H. Lattice dynamics and related properties of A^IB^{III} and A^{II}B^{IV} compounds, I. Elastic constants // *Crystal Research and Technology*. 2004. Vol 11. No. 39. Pp. 939-958.

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ИЗОКСАЗОЛИЛМОЧЕВИН С ФРАГМЕНТАМИ АЛКАЛОИДОВ АНАБАЗИНА И ЦИТИЗИНА

Акишина Е.А.¹, Дикусар Е.А.¹, Мукушева Г.К.², Жасымбекова А.Р.²,
Кульчицкий В.А.³, Поткин В.И.¹

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь; che.semenovaea@mail.ru

²Карагандинский университет им. академика Е.А. Букетова, Караганда,
Казахстан

³Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск,
Беларусь

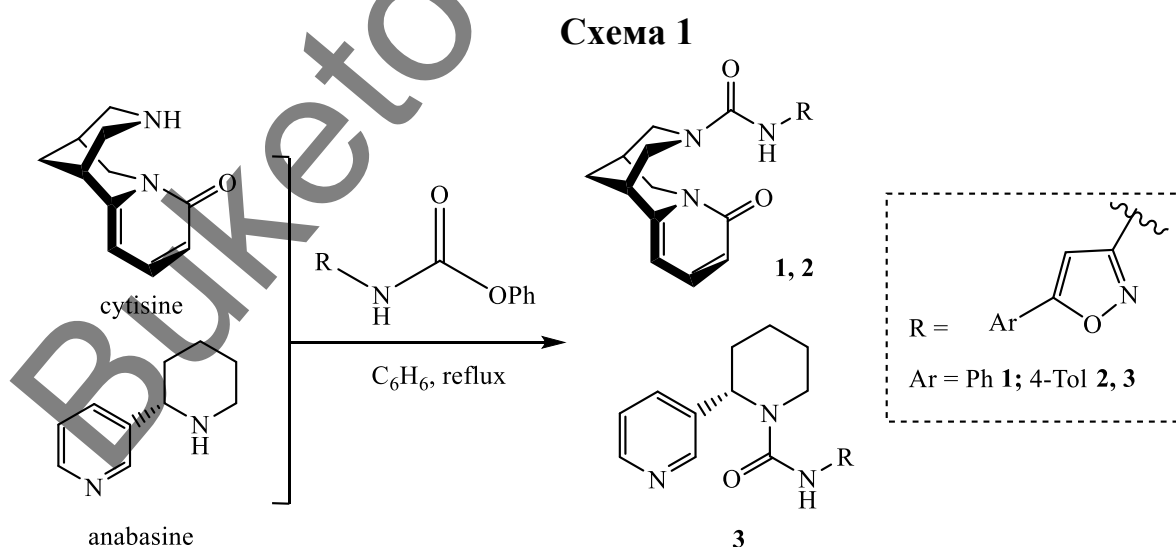
Введение. В настоящее время синтетические трансформации природных соединений прочно утвердились в качестве основного пути создания новых биологически активных соединений [1].

С момента первых фармакологических исследований цитизина и анабазина стало очевидным, что его активность очень схожа с активностью никотина, что позволило судить о наличии у них высокого сродства к никотиновым рецепторам ацетилхолина (nAChR). Поэтому они давно используются для лечения табачной зависимости, а также стали популярными исходными матрицами для синтеза веществ с потенциальным нейротропным действием [2]. Однако изменение структуры этих алкалоидов может дать начало молекулам с ранее неизвестной активностью, например противораковой, противогрибковой, антимикробной, антивирусной активностью и т. д. [3, 4]. Эти свойства производных анабазина и цитизина мало изучены, и гораздо меньше известно об их механизмах действия за пределами нервной системы.

Предыдущие исследования полученных нами ранее N-ацильных производных анабазина и цитизина с 1,2-азольными, пиридиновым и адамантановым фрагментами [5] показали, что они обладают высокой антибактериальной, анальгетической, противовирусной активностью, сравнимой или превышающей в несколько раз активность препаратов сравнения (*гентамицин, цефтриаксон, диклофенак, тамифлю, ремантадин*).

Цель настоящей работы состояла в получении новых мочевиновых производных анабазина и цитизина с изоксазольным фрагментом и изучении их противоопухолевых свойств.

Результаты и обсуждение. Для получения изоксазолилмочевин с фрагментами природных алкалоидов анабазина и цитизина был выбран подход, аналогичный примененному в работе [6], заключающийся во взаимодействии фенил(5-арилизоксазол-3-ил)карбаматов с аминами в кипящем бензоле. Выход продуктов **1-3** составил 87-94% (Схема 1).



Была исследована противоопухолевая активность полученных изоксазолилмочевин **1-3** в отношении клеток глиомы C6, Hella, LLC, а также эффектов

совместного действия в сочетании с химиопрепаратами циклофосфан, фторурацил, этопозид на модели клеток глиомы С6 *in vitro*.

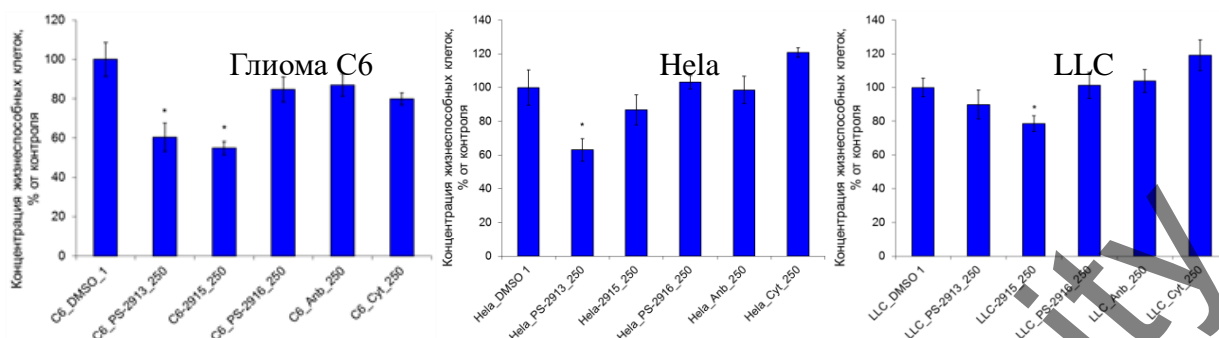


Рис. 1 – Влияние соединений 1-3, анабазина (Anb) и цитизина (Cyt) в дозе 250 мкМ (в 1% р-ре ДМСО) на концентрацию жизнеспособных клеток глиомы С6, Hella, LLC,*P < 0,05 при сравнении с контролем.

Таблица 1. Противоопухолевая активность анабазиновых и цитизиновых изоксазолилмочевин

250 мкМ (в 1% р-ре ДМСО)	Снижение концентрации жизнеспособных клеток, %		
	глиома С6	Hella	LLC
1	40	37	8
2	45	14	21
3	15	-	-

Установлено, что ингибирующий эффект на опухолевые клетки соединений 1-3 определялся главным образом антипролиферативным действием соединений. Алкалоиды анабазин и цитизин в дозах 100 – 500 мкМ оказывали слабый ингибирующий эффект на клетки или не оказывали вовсе. Наибольшую активность проявили соединения 1,2 в отношении клеток глиомы С6 (рис.1, табл. 1).

На модели клеток глиомы С6 *in vitro* соединение 1 проявило аддитивность действия (аддитивный синергизм) с противоопухолевым препаратом циклофосфаном, а соединения 2 и 3 – с противоопухолевыми препаратами фторурацилом и этопозидом. Противоопухолевый эффект при сравним с суммой эффектов производных 1-3 и противоопухолевого препарата.

Заключение. Разработан удобный способ получения изоксазолилмочевин алкалоидов анабазина и цитизина, исследована противоопухолевая активность полученных соединений в отношении клеток глиомы С6, Hella, LLC, а также эффект их совместного действия в сочетании с химиопрепаратами циклофосфан, фторурацил, этопозид на модели клеток глиомы С6.

Литература

1. Natural Products for Drug Discovery in the 21st Century: Innovations for Novel Drug Discovery / N.E. Thomford [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19. – P. 1578–1606.
2. Ng, Y.P. Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease / Y.P. Ng, T.C.T. Or, N.Y. Ip // Neurochem. Int. – 2015. – Vol. 89/ – P. 260–270.
3. Spectroscopic, structural and anticancer activity studies of (–)-cytisine halogenated N-benzyl derivatives / A.K. Przybył [et al.] // J. Mol. Struct. – 2019. – Vol. 1176. – P. 871–880.
4. Synthesis and antiviral evaluation of cytosine derivatives against dengue virus types 1 and 2 / I.P. Tsypysheva [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2021. – Vol. 54. – № 128437.
5. Synthesis and Biological Activity of *N*-acyl Anabasine and Cytosine Derivatives with Adamantane, Pyridine and 1,2-Azole Fragments / Mukusheva G.K. [et al.] // Molecules. – 2022. – Vol. 27, №. 21. – № 7387 (19 p.)
6. The synthesis of isoxazolyl- and isothiazolylcarbamides exhibiting antitumor activity / V. I. Potkin [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2014. – Vol. 50, № 11 – P. 1667–1676.

НЕРАВНОВЕСНАЯ ТЕРМОДИНАМИКА

Алдабергенов М.К., Балакаева Г.Т.
ТОО «Modern Chemistry», Алматы
aldabergenov_m@mail.ru

В развитой лауреатом Нобелевской премии И.Пригожиным [1] в нелинейной термодинамике неравновесных процессов необратимость играет важную конструктивную роль. Постулируя второе начало термодинамики как фундаментальный физический факт И.Пригожин выдвигает теории диссипативных систем и бифуркаций. Совершающийся в такой открытой системе неравновесный процесс связан с диссипацией, т.е. с производством энтропии. Необратимые процессы являются движущей силой, создающей порядок системы. В химических реакциях, далеких от равновесного состояния, упорядоченные структуры возникают под действием нелинейных взаимодействий в точке бифуркации и приводят к производству энтропии.

Второе начало термодинамики представляет изменение энтропии открытой системы в виде двух составляющих [2]:

- производство энтропии за счет необратимых процессов;
- обмен энтропии с окружающей средой.

Неравновесная термодинамика, прежде всего, термодинамика химической реакции. Изучая превращения компонентов при химических