

Одним из важнейших направлений современной физической химии является исследование связи между структурой и реакционной способностью разных классов органических соединений. В настоящее время для моделирования различных видов биологической активности широко привлекаются методы виртуального скрининга. Наиболее общеизвестными из них являются методы, основанные на SAR (Structure–ActivityRelationships)-, QSAR (QuantitativeStructure–ActivityRelationships)-подходах, метод молекулярного докинга и метод динамического моделирования поведения молекулярных и супрамолекулярных систем. Их применение позволяет в десятки раз сократить временные и материальные затраты на поиск и скрининговые испытания структур-хитов на доклинической стадии. Это в тысячи раз удешевляет разработку новых лекарственных препаратов как узконаправленного, так и полифункционального действия.

Актуальность моделирования ингибиторов биосинтеза простагландинов, лейкотриенов и антиоксидантов обусловлена тем, что чрезмерная выработка метаболитов арахидоновой кислоты и предшественников нуклеиновых кислот при нарушении антиоксидантного статуса организма животных и человека приводит к развитию различных патологических процессов вплоть до канцерогенеза органов и тканей. Этот факт не удивителен, так как антиокислительная активность (АОА) является одним из наиболее важных компонентов биологической активности веществ (БАВ). В частности, известно, что антиокислительными свойствами обладают многие известные ингибиторы 5-липоксигеназы (5-ЛОГ), изоформ ЦОГ и соединения с выраженной противоопухолевой активностью (зилеутон, кверцетин, физетин, 5-гидрокси-6-метилурацил, 5-фторурацил и т.д.). Актуальность поиска антагонистов лейкотриеновых рецепторов объясняется тем, что именно через них реализуется негативное действие лейкотриенов, образующихся с участием липоксигеназной ферментативной системы на живые системы, в то время как в настоящее время в фармакологической практике ассортимент ингибиторов лейкотриенов и блокаторов их активности представлен недостаточно.

Д.х.н., доц. Хайруллина В.Р. имеет достаточно большой опыт работы в области теоретических и экспериментальных исследований, направленных на создание потенциальных лекарственных препаратов противовоспалительного и противоопухолевого действия. Наиболее значимыми теоретическими достижениями являются следующие:

1. Совместно с проф. Герчиковым А.Я. ею разработан системный подход к выявлению взаимосвязи «структура-свойство» и конструированию структур биологически активных соединений с выраженной противовоспалительной и противоопухолевой активностью, принципиально отличающийся от общепринятых методик моделирования биологической активности идеологией построения SAR-моделей и выбора направлений молекулярного дизайна мишень-специфических соединений [AksakalF. et al. Mini-Reviews in Med. Chemistry. 2016. V.16. № 7. P. 579-594. 594 (DOI: 10.2174/1389557515666151016124503); Таипов И.А. Эффективные ингибиторы каталитического синтеза метаболитов арахидоновой кислоты. Строение и термодинамические характеристики. Автореф. дисс. канд. наук. Уфа. 24 с (<https://search.rsl.ru/#ff=20.01.2018&s=fdatedesc>); Хайруллина В.Р. Взаимосвязь «структура-свойство» в ряду органических соединений с выраженной противовоспалительной, антиокислительной и противоопухолевой активностью. Автореф. дисс. докт. наук. Уфа. 2015. 48 с (<https://search.rsl.ru/#ff=20.01.2018&s=fdatedesc>); Васильев М.Н. Связь «структура – ноотропная активность» в ряду некоторых азот- и кислородсодержащих соединений. Автореф. дисс. канд. наук. Уфа. 2016. 24 с (<https://search.rsl.ru/#ff=20.01.2018&s=fdatedesc>)].
2. Создано 19 иерархических SAR-моделей распознавания биологически активных веществ, обладающих противовоспалительными антиокислительными и противоопухолевыми свойствами с высоким достоверным уровнем прогноза (80%

и выше). Идентифицирован комплекс топологических дескрипторов в структурах соединений с заданными свойствами [Khairullina V.R. et al. Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2006. V. 55. № 8. P. 1322–1327 (<https://link.springer.com/article/10.1007/s11172-006-0421-x>); Khairullina V.R. et al. Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomed. Chem. 2007. V. 1. № 4. P. 305–312 (DOI: 10.1134/S199075080704004X); Khairullina V.R. et al. Pharm. Chem. J. 2007. V. 41, № 4. P. 216-221 (DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-007-0049-7>); Герчиков А.Я. и др. Изв. Высш. учебных заведений. Сер. «Химия и хим. технология». 2008. Т., 51. № 5. С. 87-92; Khairullina V.R. et al. Pharm. Chem. J. V. 43. № 8. P. 463-467 (DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-009-0329-5>); Khairullina V.R. et al. Pharm. Chem. J. V. 43. №9. P. 505-511 (DOI: [10.1007/s11094-009-0336-6](https://doi.org/10.1007/s11094-009-0336-6)); Khairullina V. R. et al. Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomed. Chemistry. 2010. V. 4. № 2. P. 130–137 (DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990750810020034>); Khairullina V.R. et al. Journal of Cheminformatics. 2010. V. 2. № 1. P. 45 (doi: [10.1186/1758-2946-2-S1-P45](https://doi.org/10.1186/1758-2946-2-S1-P45)); Хайруллина В.Р. и др. Бутлеровские сообщения. 2010. V. 21. № 8. P. 33-44 (<https://butlerov.com/stat/reports/details.asp?lang=ru&id=4578>); Хайруллина В.Р. и др. Бутлеровские сообщения. 2010. V. 20. № 5. P. 16-30 (<https://butlerov.com/stat/reports/details.asp?lang=ru&id=4292>); Khairullina V.R. et al. Pharm. Chem. Journal. 2011. V. 45. № 9. P. 539-546 (DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0675-y>); Khairullina V.R. et al. Pharm. Chem. J. 2012. V. 45. № 10. P. 597-604 (DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0688-1>); Дубинина Е.В. и др. Бутлеровские сообщения. 2011. Т. 28. № 18. С. 47-56 (<https://butlerov.com/stat/reports/details.asp?lang=ru&id=8469>); Тарасов Г.П. и др. Вестн. Башк. ун-та. 2012. Т. 17. № 1. С. 30-35 (<https://elibrary.ru/item.asp?id=17719140>); Khairullina V.R. et al. Pharm. Chem. J. 2012. V. 46. № 9. P. 553-563 (DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-012-0846-5>); Таипов И.А. и др. Вестн. Башк. ун-та. 2012. Т. 17. № 2. С. 886-891 (<https://elibrary.ru/item.asp?id=17960440>); Хайруллина В.Р. и др. Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2012. Т. 55. № 9. С. 39-43 (<http://ctj.isuct.ru/?q=node/2026>); Тарасов Г. П. и др. Вестн. Башк. ун-та. 2012. Т. 17. № 3. С. 1242-1246 (<http://bulletin-bsu.com/arch/2012/3/2-3/>); Khairullina V. R. et al. Pharm. Chem. Journal. 2014. V. 48, № 5. P. 317-322 (DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-014-1102-y>).

3. В результате количественного изучения взаимосвязи «структура-свойство» с использованием консенсус подхода, реализованного в программе GUSAR, построено 144 статистически значимых QSAR-моделей прогноза значений IC_{50} и K_i для разных классов ингибиторов биосинтеза простагландинов, лейкотриенов и предшественников нуклеиновых кислот. На основе этих моделей созданы прогнозные системы количественной оценки разных профилей биологической активности для азот-, кислород- и серусодержащих ингибиторов биосинтеза метаболитов арахидоновой кислоты, тимидина и гена hERG [Хайруллина В.Р. и др. Вестн. Башк. ун-та. 2014. Т. 19. № 2. С. 417-422 (<http://bulletin-bsu.com/arch/2014/2/2-4/>); Khairullina V.R. et al. Biochemistry (Moscow). 2015. V. 80. № 1. P. 74-86 (DOI: 10.1134/S0006297915010095); Хайруллина В.Р. и др. Вестн. Башк. ун-та. 2017. Т. 22. № 4. С. 367-372 (<http://bulletin-bsu.com/arch/2017/2/2-4/>); Хайруллина В.Р. и др. Вестн. Башк. ун-та. 2017. Т. 22. № 4. С. 960-963 (<http://bulletin-bsu.com/arch/2017/4/3-3/>); Khairullina V.R. et al. Pharm. Chem. Journal. 2018. V. 51, № 10. P. 884–888 (DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1710-z>); Хайруллина В.Р. и др. Вестн. Башк. ун-та. 2016. Т. 21. № 3. С. 599-605 (<http://bulletin-bsu.com/arch/2016/3/3-2/>).

4. При моделировании взаимосвязи «структура-свойство» методом молекулярного докинга оценены термодинамические характеристики и

идентифицированы сайты связывания свыше 500 гетероциклических органических соединений (включая и соединения с известным фармакологическим профилем) с активными центрами изоформциклооксигеназ, белка FLAP, лейкотриен А₄-гидролазы, тимидилатсинтазы. Выявлена ферментативная специфичность всех моделируемых соединений.

Хайруллина В.Р. и др. Вестн. Башк. ун-та. 2013. №4. С. 1023-1024 (<http://bulletin-bsu.com/arch/2013/4/3-4/>); Khairullina V.R. et al. Biochemistry (Moscow). 2014. V. 79. № 4. P.376–384(DOI<https://doi.org/10.1134/S0006297914040063>); GerchikovA.Ja.et al. Pharm. Chem. J.2015. V.49.№. 9. P. 582-586 (DOI<https://doi.org/10.1007/s11094-015-1333-6>); ГерчиковА.Я. и др.Вестн. Баш.университета. 2015. Т.20. №4. С. 1181-1185. (импакт-фактор РИНЦ 0,170) (<http://bulletin-bsu.com/arch/2015/4/2-4/>); GimadievaA.R.etal. IJASChem.2016. V.12,№ 4. P. 603-612 (<https://www.ripublication.com/Volume/ijacv12n4.htm>).

ОБЛАСТЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Целесообразность изучения антиокислительных свойств биологически активных веществ (БАВ) кинетическими методами обусловлена тем, что до настоящего времени отсутствует единый критерий количественной оценки антиокислительных свойств природных соединений и активных компонентов лекарственных препаратов. Это обстоятельство существенно затрудняет их сравнительное исследование. Количественное изучение АОА с использованием современных методов физической химии позволит прогнозировать эффективность антиокислительного действия соединений-хитов и соединений-лидеров при изменении условий окисления субстрата или при изменении содержания этих веществ в реакционной смеси.

1. На модельной реакции иницированного окисления пропан - 2 - ола и 1,4-диоксана изучены антиокислительные свойства свыше 50 индивидуальных соединений, включая аскорбиновую и глицирризиновую кислоты, мальтол, кверцетин, дигидрокверцетин, ликуразид, глаброзид, алкалоид дитерпенового ряда лаппаконитин, его бромистоводородное производное аллапинин и комплекс на основе лаппаконитина и глицирризиновой кислоты при соотношении компонентов 1:4, ряд конъюгатов хромана с бетулиновой, бетулоновой кислотами и 20-гидроксиэкдизоном, а также селен- и серасодержащие органические соединения. Для всех соединений определены кинетические характеристики их антиокислительной эффективности в виде эффективных констант ингибирования k_{in} (в л/моль•с).

2. В аналогичных условиях эксперимента изучены антиокислительные свойства 24 экстрактивных образцов корня солодки голой, растений семейства гераниевых и розоцветных различной этиологии. Антиокислительная активность экстрактивных образцов количественно охарактеризована эффективной константой скорости k_{in} .

3. Подобраны композиции флавоноидов и производных бензойной кислоты, проявляющих выраженный аддитивный и синергический эффекты. В частности, установлено, что антиокислительная активность кверцетина возрастает ≈ 5 раз в присутствии добавок слабого антиоксиданта ликуразида, что объясняется наличием синергического эффекта.

По результатам экспериментальных исследований опубликовано 21 статья в журналах, индексируемых WebofScience, Scopus и РИНЦ и один патент на изобретение.

Hairullina V.R. et al. Pharm. Chem. J. 2005.Vol. 39, № 3. P. 140–142 (DOI<https://doi.org/10.1007/s11094-005-0103-2>); Khairullina V.R. et al. , Chem. Nat. Compounds. 2006. V. 42. № 2.P. 160–163 (DOI<https://doi.org/10.1007/s10600-006-0067-9>); Biglova R.Z. et al. J. Appl. Polym.Sci. 2007. V. 103.№ 3.P. 1375-2074 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.25408/full>); Yakupova L.R. et al. Kinet.Catal. 2008. V. 49. № 3.P. 366–370 (DOI<https://doi.org/10.1134/S0023158408030075>); Khairullina et al. Kinetics and Catalysis, 2010, Vol. 51, No. 2, pp. 219–224 (DOI<https://doi.org/10.1134/S0023158410020084>); Khairullina V.R. et al. Kinet.Catal.2010, V. 51. №. 4. P. 502–506 (DOI<https://doi.org/10.1134/S0023158410040075>); Avvakumova N.P. et al Pharm. Chem. J. 2012. V. 45. P. 192- 193 (DOI<https://doi.org/10.1007/s11094-011-0590-2>); Khairullina V.R. et al. Kinet.Catal. 2011. V. 52. № 2.P. 186–191 (DOI<https://doi.org/10.1134/S0023158411020091>); Khairullina V.R. et al. Russ. J. Appl. Chem. 2012. V. 85. № 3.P. 401-406 (DOI<https://doi.org/10.1134/S1070427212030147>); Khayrullina V.R. et al. Kinet.Catal. 2013. V. 54, № 1. - P. 14-17 (DOI<https://doi.org/10.1134/S0023158413010096>); Патент на изобретение № 2458948 С1Бюл. № 23. 20.08.2012.