



Ахметдинова Н.П.¹, Самородов А.В.^{2,3}, Файзуллина Л.Х.¹

Биологическая активность левоглюкозенона и его производных (аналитический обзор)

¹ФГБНУ «Уфимский институт химии» УФИЦ РАН, 450054, Уфа, Россия;

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 117216, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», 107031, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Левоглюкозенон (ЛГ) — енон углеводной природы, получаемый кислотным пиролизом целлюлозы. С учётом мощного синтетического потенциала и доступности ЛГ мы посчитали интересным изучить его возможности как платформы в синтезе широкого круга хиральных органических молекул с целью выявления биологической активности полученных производных.

Материалы и методы. Прогнозирование биологических свойств ЛГ и его синтезированных в лаборатории фармакофорных циклических систем УФИЦ УФИЦ РАН производных осуществлено с помощью компьютерной программы PASS. Проведены биологические испытания ЛГ и его производных.

Результаты. Впервые изучена острая токсичность ЛГ, выявлены цитотоксические, фунгистатические, бактериостатические, антиагрегационные, антикоагулянтные, антиоксидантные свойства ЛГ и его производных.

Ограничения исследования. Высокая стоимость биологических испытаний соединений.

Заключение. Безусловно, внимание исследователей к ЛГ оправдано его активированным для дальнейших превращений строением и биологической активностью как самой молекулы, так и её производных. Среди исследуемых соединений выявлены лидеры по биологической активности, при этом ЛГ и его производные являются хиральными органическими молекулами и представляют интерес для библиотек соединений с необходимым биологическим действием. Данная статья может представлять интерес для учёных, работающих в области поиска полученных из доступных природных объектов новых перспективных хиральных молекул с целью выявления их фармакологического потенциала и дальнейшего использования в медицине.

Ключевые слова: левоглюкозенон; антиоксидантная активность; антиагрегационная активность; цитотоксическая активность; фунгистатическая активность

Соблюдение этических стандартов. Протокол № 8 семинара по органической и биоорганической химии Уфимского института химии УФИЦ РАН от 10.04.2025 г.

Для цитирования: Ахметдинова Н.П., Самородов А.В., Файзуллина Л.Х. Биологическая активность левоглюкозенона и его производных (аналитический обзор). *Гигиена и санитария*. 2026; 105(2): 207–213. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-2-207-213> <https://elibrary.ru/flrmnn>

Для корреспонденции: Ахметдинова Наталья Павловна, e-mail: breeze-o@yandex.ru

Вклад авторов: Ахметдинова Н.П. — сбор материала и обработка данных, написание текста; Файзуллина Л.Х. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Самородов А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование. *Все соавторы* — утверждение окончательного варианта статьи и ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование поддержано государственным заданием Уфимского института химии УФИЦ РАН по теме «Разработка стратегий и методов целенаправленного синтеза практически важных веществ на основе фундаментальных исследований свойств природных соединений и продуктов органического синтеза» (государственная регистрация — № 125020601627-6).

Поступила: 23.04.2025 / Принята к печати: 02.12.2025 / Опубликовано: 13.03.2026

Natalya P. Akhmedinova¹, Aleksandr V. Samorodov^{2,3}, Liliya Kh. Faizullina¹

Biological activity of levoglucosenone and its derivatives (analytical review)

¹Ufa Institute of Chemistry, Ufa, 450054, Russian Federation;

²Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, 117216, Russian Federation;

³Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, 107031, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Levoglucosenone (LG) is an enone of a carbohydrate nature obtained by acid pyrolysis of cellulose. Given the high synthetic potential and availability of LG, we found it interesting to study its potential as a platform for the synthesis of a wide range of biologically active compounds to identify the biological activity of the derivatives obtained.

Materials and methods. The prediction of the biological properties of LG and its derivatives synthesized in the Laboratory of cyclic pharmacophore systems of the Ufa Institute of Chemistry was carried out using the PASS-computer software. Biological tests of LG and its derivatives were performed.

Results. The acute toxicity of LG was studied for the first time, and cytotoxic, fungistatic, bacteriostatic, anti-aggregation, anticoagulant and antioxidant properties of LG and its derivatives were demonstrated.

Limitations. Limited financial availability of biological trials of synthesized LG demonstrated.

Conclusion. Of course, the LG molecule deserves the attention of researchers with its structure activated for further transformations and the study of the biological activity in LG and its derivatives. Leaders in biological activity have been identified among the compounds studied, with LG and its derivatives being chiral organic molecules and of interest for libraries of compounds with necessary biological activities. This article will be useful for scientists interested in searching for new promising chiral molecules derived from available natural objects to identify their pharmacological potential with the aim of further use in medicine.

Keywords: levoglucosenone; antioxidant; anti-aggregational; cytotoxic; fungistatic activity

Compliance with ethical standards. Protocol № 8 of the Seminar on Organic and Bioorganic Chemistry of the Ufa Institute of Chemistry dated 04/10/2025.

For citation: Akhmetdinova N.P., Samorodov A.V., Faizullina L.Kh. Biological activity of levoglucosenone and its derivatives (analytical review). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2026; 105(2): 207–213. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2026-105-2-207-213> <https://elibrary.ru/flrmmn> (In Russ.)

For correspondence: Natalya P. Akhmetdinova, e-mail: breeze-o@yandex.ru

Contribution: Akhmetdinova N.P. – collection of material and data processing, writing text; Faizullina L.Kh. – concept and design of the study, editing; Samorodov A.V. – concept and design of the study, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The research was supported by the State Assignment of the Ufa Institute of Chemistry, on the topic «Development of strategies and methods for the targeted synthesis of practically important substances based on fundamental studies of the properties of natural compounds and organic synthesis products» (state registration № 125020601627-6).

Received: April 23, 2025 / Accepted: December 2, 2025 / Published: March 13, 2026

Введение

Левоглюкозенон [1,6-ангидро-3,4-дидезокси-β-D-пираноз-3-ен-2-он] (ЛГ) – енон углеводной природы, получаемый кислотным пиролизом целлюлозы, привлёк внимание исследователей своим высоким синтетическим потенциалом [1–5]. В нём удачно сочетаются 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октановый каркас, сопряжённая еноновая система, активированные кетогруппа и ацетальный центр, что обеспечивает данному соединению высокую реакционную активность и надёжную стереоконтролируемую способность в реакциях получения ценных хиральных строительных блоков для природных соединений и их аналогов.

С учётом мощного синтетического потенциала и доступности ЛГ мы посчитали интересным изучить его возможности как платформы в синтезе широкого круга хиральных органических молекул с целью выявления биологической активности полученных производных.

Сотрудниками лаборатории фармакофорных циклических систем УФИХ УФИЦ РАН было получено более 200 производных ЛГ, среди которых были выбраны 54 соединения, в том числе ЛГ 1, обладающих потенциально интересным биологическим действием (рисунок, см. на вклейке).

Материалы и методы

Прогнозирование спектра биологической активности ЛГ и его синтезированных производных проводили с помощью компьютерной системы PASS [6].

Экспериментальная работа по изучению острой токсичности ЛГ, антикоагуляционной, антиагрегационной, антиоксидантной активности ЛГ и его производных была проведена на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в соответствии с рекомендациями «Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ» [7, 8].

Оценку антиагрегантной и антикоагулянтной активности проводили в условиях *in vitro* на крови 39 здоровых доноров-мужчин 18–24 лет. Изучали влияние соединений на максимальную амплитуду агрегации (МА), скорость агрегации и время достижения МА при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ [9, 10]. В качестве препаратов сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту.

Определение антикоагулянтной активности проводили клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре. Изучали показатели активированного парциального тромбластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена по А. Clauss. В качестве препарата сравнения использовали гепарин натрия.

Скрининг антиокислительной активности соединений оценивали регистрацией хемилуминесценции (ХЛ). В качестве наиболее информативных показателей ХЛ использовали светосумму (S) и максимальную амплитуду медленной вспышки (Imax), результаты представлены в процентах от контроля [11–13].

Токсикологические исследования проводили на белых мышцах-самцах в возрасте 2 мес со средней массой тела

20–21 г при внутрибрюшном введении. ЛГ исследовали в дозах 1; 10; 50; 100; 200; 300 мг/кг. Наблюдение за опытными группами проводилось в течение 14 сут. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Выявлено, что вид распределения полученных данных отличается от нормального, поэтому при дальнейшей работе использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Величину LD50 рассчитывали с помощью нелинейного фиттинга кривых, описывающих падёж животных (%) по логарифмическому уравнению с 4 параметрами, используя программное обеспечение GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., США).

Антиоксидантную активность также исследовали в лаборатории химической кинетики УФИХ УФИЦ РАН волюмометрическим методом на модели радикально-цепного окисления 1,4-диоксана [14].

Фунгистатическую и бактериостатическую активность изучали в лаборатории микробиологии УФИБ УФИЦ РАН. Оценку фунгицидной (по отношению к грибам *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*) и противобактериальной (по отношению к бактериям *Bacillus atrophaeus*, *B. subtilis*, *Pseudomonas frederiksbergensis*, *P. mandelii*, *P. extremaustralis*, *Streptomyces atroolivaceus*, *S. xanthophaeus*) активности соединений проводили *in vitro* методом диффузии в агар. Активность оценивали по диаметру зоны подавления роста микроорганизмов. В качестве растворителей использовали 0,5%-й раствор DMSO и 50%-й раствор ацетона, не оказывающие отрицательного влияния на развитие грибов и бактерий [15].

Цитотоксическая активность была изучена в Национальном институте рака (NCI) США в рамках соглашения между УФИХ РАН и NCI. Цитотоксическая активность против опухолевых клеток-мишеней исследована *in vitro* по отношению к клеткам 60 линий 9 различных опухолей человека (лёгкого, толстой кишки, центральной нервной системы, головного мозга, почки, яичника, простаты, лейкоза, меланомы) [16–18].

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам лаборатории химической кинетики УФИХ УФИЦ РАН за предоставленные результаты изучения антиоксидантной активности и сотрудникам лаборатории прикладной микробиологии УФИБ УФИЦ РАН за проведение исследований фунгистатической и бактериостатической активности.

Результаты

Расчёты, выполненные с помощью компьютерной программы PASS, указали на вероятность проявления у основной части исследуемых соединений более 70% противоопухолевой активности, в том числе в отношении рака молочной железы, яичников, лёгких, карциномы, лейкемии, у ряда соединений противовоспалительной, иммуносупрессивной, противозерозийной активности, а также

Таблица 1 / Table 1

Результаты расчёта с помощью компьютерной программы PASS противоопухолевой активности ЛГ 1 и его синтезированных производных с вероятностью проявления активности более 70%

The results of the calculation of the antineoplastic activity of LG 1 and its synthesized derivatives with a probability of activity greater than 70% using the PASS computer software

	Соединение / Compound																								
	1	2	3	5	6	7	8	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25			
P_a	0.836	0.866	0.943	0.856	0.945	0.930	0.798	0.833	0.843	0.861	0.759	0.893	0.790	0.784	0.817	0.806	0.908	0.871	0.882	0.774	0.798	0.835			
P_i	0.008	0.005	0.004	0.006	0.004	0.005	0.012	0.008	0.008	0.006	0.017	0.005	0.013	0.014	0.010	0.011	0.005	0.005	0.005	0.015	0.012	0.008			

	Соединение / Compound																								
	27	29	30	32	33	34	35	36	37	39	41	42	43	46	47	48	49	50	51	52	53	54			
P_a	0.769	0.722	0.861	0.789	0.867	0.855	0.863	0.717	0.872	0.736	0.760	0.949	0.777	0.749	0.851	0.912	0.730	0.852	0.881	0.743	0.726	0.749			
P_i	0.016	0.022	0.006	0.013	0.005	0.006	0.006	0.023	0.005	0.020	0.017	0.004	0.015	0.018	0.007	0.005	0.021	0.014	0.005	0.019	0.022	0.018			

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: P_a – вероятность наличия активности; P_i – вероятность отсутствия активности.

Note: P_a is the probability of activity; P_i is the probability of no activity.

с вероятностью более 60% противогрибковой и противопрозоной активности (табл. 1–6).

Для ЛГ и его синтезированных производных были проведены доступные нам биологические испытания. Исследована острая токсичность ЛГ 1, определены цитотоксическая, фунгистатическая, бактериостатическая, антиагрегационная, антикоагулянтная, антиоксидантная активность ЛГ и его производных.

Экспериментальное изучение острой токсичности при внутрибрюшинном введении мышам ЛГ показало значение $LD_{50} = 46,8$ мг/кг. При введении ЛГ в дозировках 1 и 10 мг/кг гибель мышей не регистрировалась, увеличение дозы до 50 мг/кг привело к заторможенному состоянию животных, сохранялась реакция на звуковые и тактильные раздражения, в течение 20 мин после введения вещества была отмечена гибель 40% животных. Увеличение доз до 100 и 200 мг/кг привело в первые минуты после введения вещества к тоническим судорогам, спазму мышц брюшной полости, гибели 100% мышей.

При наблюдении за выжившими мышами в последующие дни после введения вещества изменений в поведении не отмечено, мыши активно передвигались в клетке, реагировали на звуковые и тактильные раздражители, отсроченной гибели не зарегистрировано. Макроскопическое исследование погибших мышей показало: анатомический рисунок органов сохранён, печень полнокровна, головной мозг и внутренние органы брюшной полости оставались без изменения, в желудке видимых изменений не наблюдалось, в обеих долях лёгкого обнаружены множественные кровоизлияния.

В результате изучения фунгистатической и бактериостатической активности производных ЛГ соединения 3, 4, 5, 8, 11, 12, 24–29, 32, 35, 36, 38, 41–43, 45–47, 49, 52–54 показали высокую фунгистатическую активность в отношении *Rhizoctonia solani*, задерживая рост мицелия и формирование хламидоспор. Соединения 1, 6, 23 оказывали фунгицидное воздействие на *R. solani*, полностью подавляя рост и спороношение. Соединения 1, 12, 23, 27–29, 41, 42, 54 оказывали фунгистатическое действие на *Bipolaris sorokiniana*, соединения 1, 23, 28, 41, 54 оказывали фунгистатическое действие на *Fusarium oxysporum*.

Соединения 1, 54 оказывали бактериостатическое действие на *Streptomyces xanthophaeus*, *S. atroolivaceus*. Соединение 3 оказывало бактериостатическое действие на *Pseudomonas frederiksbergensis*, *P. mandelii*, *P. Extremaustralis*. Соединения 8, 24–27, 32, 38, 41, 43, 45, 47, 49, 53 оказывали умеренное негативное воздействие на рост *Bacillus subtilis*, *B. atrophaeus*, *Pseudomonas mandelii*.

Результаты проведённых *in vitro* исследований антикоагуляционной и антиагрегационной активности производных ЛГ показали, что переданные на испытания соединения оказывали влияние различной степени выраженности на плазменный компонент системы гемостаза, проявляющееся изменением показателя внутреннего пути свёртывания крови – АПТВ. Исследуемые соединения не влияли на концентрацию фибриногена и ПВ. Наибольший антикоагуляционный потенциал фиксировали у соединений 17–19, 44, 46, 53, 54, повышающих АПТВ в среднем на 9,4–12,7% по сравнению с контролем, однако данные соединения уступали гепарину натрия, удлинявшему значения АПТВ в среднем на 20,3%. Остальные соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 1,7–8,5% по сравнению с контролем. По показателю максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов соединения 1, 2, 12, 15–18, 52 проявляли антиагрегационную активность, превышающую показатели препарата сравнения (ацетилсалициловой кислоты), а соединения 4, 6, 11, 24, 38, 39, 41, 44, 45, 47, 50, 54 и резорцин проявляли антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты. Скорость агрегации тромбоцитов уменьшалась для всех указанных производных, кроме соединения 42 (табл. 7).

В результате изучения антиоксидантных свойств ЛГ и его производных установлено, что соединения 1, 12, 39, 41 проявили антиоксидантную активность, соединения 2, 19, 34 – прооксидантную активность (табл. 8).

Изучение влияния метильных заместителей в производных фенола 12, 16–18 на антиоксидантную активность проводили по скорости реакции данных соединений с пероксильными радикалами, образованными в ходе инициированного окисления 1,4-диоксана. Согласно полученным результатам, с увеличением концентрации соединений 12, 16–18 скорость окисления снижалась. Эффективную константу скорости реакции рассчитывали преобразованием зависимости скорости радикально-цепного окисления 1,4-диоксана от концентрации соединений 12, 16–18 в координатах уравнения [14, 15]. По результатам проведённых исследований установлено, что соединения 12, 16–18 проявили антиоксидантную активность, производное 18 стало лидером по величине эффективной константы скорости реакции, значение которой в два раза превышало расчётное в этих же условиях для известного ингибитора иона [20] (табл. 9).

Проявили умеренные цитотоксические свойства 8 синтезированных производных ЛГ. В отношении клеток *HL-60 (TB)*, *MOLT-4*, *RPMI-8226* (лейкемия) обнаружена способность соединения 9 угнетать рост данных типов клеток

Таблица 2 / Table 2

Результаты расчёта с помощью компьютерной программы PASS противовоспалительной активности ЛГ 1 и его синтезированных производных с вероятностью проявления активности более 70%

The results of the calculation of the antiinflammatory activity of LG 1 and its synthesized derivatives with a probability of activity greater than 70% using the PASS computer software

	Соединение / Compound							
	1	2	5	20	22	30	31	42
P _a	0.875	0.878	0.827	0.718	0.728	0.843	0.936	0.781
P _i	0.005	0.005	0.005	0.014	0.013	0.005	0.004	0.008

Таблица 3 / Table 3

Результаты расчёта с помощью компьютерной программы PASS иммуносупрессивной активности ЛГ 1 и его синтезированных производных с вероятностью проявления активности более 70%

The results of the calculation of the immunosuppressant activity of LG 1 and its synthesized derivatives with a probability of activity greater than 70% using the PASS computer software

	Соединение / Compound				
	1	5	6	9	25
P _a	0.720	0.791	0.708	0.7468	0.802
P _i	0.019	0.006	0.016	0.011	0.004

Таблица 4 / Table 4

Результаты расчёта с помощью компьютерной программы PASS противозерозийной активности синтезированных производных ЛГ с вероятностью проявления активности более 70%

Results of calculation of antieczematic activity of synthesized LG derivatives with probability of activity greater than 70% using PASS computer program

	Соединение / Compound				
	3	5	25	42	48
P _a	0.726	0.827	0.774	0.834	0.812
P _i	0.037	0.013	0.024	0.012	0.016

Таблица 5 / Table 5

Результаты расчёта с помощью компьютерной программы PASS противогрибковой активности синтезированных производных ЛГ с вероятностью проявления активности более 60%

Results of calculation of antifungal activity of synthesized LG derivatives with probability of activity greater than 60% using PASS computer program

	Соединение / Compound					
	5	9	10	25	47	51
P _a	0.634	0.620	0.601	0.795	0.632	0.654
P _i	0.015	0.017	0.018	0.005	0.015	0.013

Таблица 6 / Table 6

Результаты расчёта с помощью компьютерной программы PASS противопротозойной активности синтезированных производных ЛГ с вероятностью проявления активности более 60%

Results of calculation of antiprotozoal activity of synthesized LG derivatives with probability of activity greater than 60% using PASS computer program

	Соединение / Compound							
	2	5	8	19	25	37	40	42
P _a	0.717	0.624	0.828	0.627	0.871	0.667	0.638	0.637
P _i	0.004	0.013	0.003	0.005	0.004	0.004	0.005	0.012

Таблица 7 / Table 7

Антикоагулянтная и антиагрегантная активность синтезированных соединений

Anticoagulant and antiplatelet activity of synthesized compounds

Соединение Compound	Максимальная амплитуда, % к контролю Maximum amplitude, % of control	Скорость агрегации, % к контролю Aggregation rate, % of control	Удлинение АПТВ, % к контролю Prolongation of the activated partial thromboplastin time, % of control
1	-18.9 (17.4–21.1)*, #	-21.6 (18.3–23.1)*, #	+1.7 (1.5–3.7)
2	-17.6 (15.3–20.1)*	-19.2 (17.4–22.9)*, #	+2.7 (1.9–3.5)
4	-15.6 (11.4–16.8)*	-8.7 (6.2–11.4)*	+5.6 (3.9–6.1)*
6	-15.4 (12.5–17.7)*	-15.7 (12.9–18.7)*	+4.2 (3.5–6.3)*
11	-10.2 (7.6–12.3)*, #	-14.9 (12.4–17.3)*	+2.5 (1.4–4.2)
12	-17.5 (17.1–18.9)*	-13.5 (11.7–14.7)*	+3.8 (3.1–5.3)
13	-7.7 (6.3–9.4)*, #	-38.5 (35.9–40.1)*, #	0.0 (0.0–0.0)
14	-1.2 (1.0–2.3)#	-12.5 (11.3–17.4)*	+8.3 (7.2–9.1)*
15	-16.5 (14.6–20.2)*	-15.3 (10.1–19.5)*	+5.1 (3.8–5.4)*
16	-20.5 (18.1–24.3)*, #	-28.4 (24.5–31.5)*, #	+8.3 (7.4–10.2)*
17	-19.5 (17.1–21.6)*, #	-12.9 (12.1–15.7)*	+11.3 (9.4–12.1)*
18	-17.9 (17.1–22.4)*	-20.4 (18.1–22.3)*, #	+9.8 (8.9–11.4)*
19	+2.6 (1.4–3.3)#	-4.2 (3.7–6.5)*, #	+9.4 (7.5–12.5)*
24	-11.2 (10.5–13.5)*	-29.8 (23.5–30.2)*, #	+7.3 (6.4–10.9)*
34	-1.3 (0.9–1.4)#	-32.6 (30.6–35.7)*, #	+5.4 (4.9–7.4)*
38	-11.7 (8.7–13.3)*	-37.5 (34.5–39.4)*, #	+5.4 (4.3–6.4)*
39	-11.5 (10.4–13.7)*	-21.6 (18.2–23.7)*, #	+7.1 (4.4–9.4)*
41	-10.4 (8.2–13.4)*	-11.4 (9.4–13.5)*	+4.7 (3.2–7.9)*
42	+2.1 (1.7–2.4)#	+23.3 (18.7–24.7)*, #	0.0 (0.0–0.0)
44	-11.2 (8.9–13.5)*	-27.1 (24.6–31.6)*, #	+10.5 (7.7–11.6)*
45	-8.1 (7.4–11.6)*	-10.6 (8.4–13.5)*	+8.5 (5.6–10.3)*
Резорцин / Resorcin	-11.1 (7.8–13.2)*	-13.1 (6.5–15.7)*	+4.4 (3.3–5.1)
46	-9.1 (7.6–10.2)*, #	-17.1 (15.4–19.4)*	+12.7 (10.5–13.5)*
47	-9.2 (8.7–11.4)*	-17.3 (16.4–20.1)*	+8.5 (5.7–10.1)*
50	-11.5 (7.7–12.9)*	-21.4 (19.4–23.5)*, #	+3.2 (1.5–6.2)
52	-16.7 (14.6–20.3)*	-11.1 (10.5–14.6)*	+8.4 (6.8–10.4)*
53	-5.3 (4.3–7.2)*, #	-23.7 (23.1–25.2)*, #	+9.5 (8.4–10.7)*
54	-14.5 (12.7–15.9)*	-22.4 (20.5–24.7)*, #	+11.5 (9.3–13.6)*
Ацетилсалициловая кислота Acetylsalicylic acid	-13.7 (10.8–16.4)*	-10.5 (7.6–12.3)*	–
Гепарин натрия / Sodium heparin	–	–	+20.3 (19.7–21.4)*

Примечание. * — $p < 0.05$ в сравнении с контролем; # — $p < 0.05$ в сравнении с ацетилсалициловой кислотой; $p < 0.05$ в сравнении с гепарином натрия для всех соединений.

Note. * — $p < 0.05$ compared to the control; # — $p < 0.05$ compared to acetylsalicylic acid; $p < 0.05$ compared to sodium heparin for all compounds.

Таблица 8 / Table 8

Антиоксидантная активность синтезированных соединений

Antioxidant activity of synthesized compounds

Соединение Compound	Светосумма (S) Light sum (S)	Амплитуда медленной вспышки (Imax) Amplitude of the slow flash (Imax)
1	86.1	37.4
2	131	117.3
12	84.0	79.8
19	155.5	131.9
Резорцин / Resorcin	40.3	37.6
34	145.3	127.5
39	96.3	79.8
41	58.2	49.7

Таблица 9 / Table 9

Эффективная константа скорости реакции пероксильного радикала 1,4-диоксана с соединениями 12, 16–18
Effective rate constant for the reaction of the peroxy radical of 1,4-dioxane with compounds 12, 16–18

Соединение Compound	Интервал изменения концентрации тестируемого соединения, моль/л Interval of the change in concentration of the tested compound, mol/L	k_7 , л моль ⁻¹ с ⁻¹ L mol ⁻¹ s ⁻¹
12	$(1.33 \div 8.67) \cdot 10^{-3}$	$(5.01 \pm 0.36) \cdot 10^3$
16	$(0.58 \div 5.00) \cdot 10^{-3}$	$(6.96 \pm 0.36) \cdot 10^3$
17	$(0.40 \div 8.33) \cdot 10^{-3}$	$(3.56 \pm 0.41) \cdot 10^3$
18	$(0.08 \div 12.40) \cdot 10^{-3}$	$(62.79 \pm 2.46) \cdot 10^3$
Ионол / Ionol	—	$28 \cdot 10^3$

на 26; 21; 15% соответственно, тогда как соединение 10 подавляло рост этих же клеток на 4; 11; 25% соответственно. Одновременно последние усиливали пролиферацию клеток: гликозид 9 *DU-145* (рак простаты) – на 32%, *OVCAR-4* (рак почек) – на 36%, гликозид 10 *A498* (рак почек) – на 43%, *MDA-MB-468* (рак молочной железы) – на 33%. Соединение 24 подавляло рост клеток *MOLT-4* (лейкемия) на 26%, но при этом способствовало росту клеток *NCI-H322M* (рак лёгких) на 61%. Лактоны 41, 45 и 50 подавляли рост клеток *SNB-75* (рак центральной нервной системы) на 23; 18; 22% соответственно, лактоны 47 и 49 к этим видам клеток не были чувствительны. Лактон 49 подавлял рост клеток *UO-31* (рак почек) на 18%, а аналог форакантонида 47 угнетал рост клеток *LOX IMVI* (меланома) и *A498* (рак почек) на 14 и 15% соответственно, но при этом способствовал росту клеток *CCRF-CEM* (лейкемия) и *IGROVI* (рак яичников) на 27 и 26% соответственно.

Обсуждение

Профиль биологической активности соединений во многом определяется структурой молекулы. Первоначальное прогнозирование спектра биологической активности ЛГ и его синтезированных производных на основе их структурной формулы, проведённое с использованием компьютерной программы PASS, показало преобладание разнообразной противоопухолевой, в меньшей степени противовоспалительной, иммуносупрессивной, противопротозойной, противоэрозийной, противогрибковой, антиагрегационной активности. Для объективной оценки биологической активности и полного раскрытия фармакологического потенциала соединений целесообразно изучать взаимосвязь «структура – активность» с помощью биологических испытаний.

Циклическая еноновая группировка играет решающую роль в связывании активных форм кислорода, тем самым определяя профиль биологической активности молекулы ЛГ. В результате проведённых биологических испытаний выявлены антиагрегационная, фунгистатическая, бактериостатическая, антиоксидантная активность ЛГ.

При изучении биологической активности производных ЛГ выявлено, что наличие у соединений 17, 18 ароматического фрагмента с метильными заместителями способствует

ет проявлению антикоагуляционной и антиагрегационной активности. Присутствие у производных 12, 18 замещённого фенольного фрагмента определяет антиоксидантную активность. Наличие гетероатомов (S, N) у производных 23, 28 или лактонного фрагмента у производных 41, 54 стимулирует проявление фунгистатического действия. Присутствие у производного 24 еноновой группировки, у производных 45, 47 лактонного фрагмента отвечает за проявление антиагрегационной, фунгистатической, бактериостатической, цитотоксической активности.

Среди изучаемого ряда соединений выявлены лидеры биологической активности, соединения 1, 3, 8, 24–27, 32, 41, 43, 45, 47, 49, 54 обладают одновременно фунгистатической и бактериостатической активностью; синтоны 1, 12, 16, 17, 18, 39 показали антиагрегационную и антиоксидантную активность; производные 24, 41, 45, 47, 50 проявили антиагрегационную и цитотоксическую активность.

Заключение

Левоглюкозенон – химически уникальная молекула с огромным потенциалом синтеза разнообразных хиральных соединений, привлекательных для изучения их биологических свойств. Полученные из ЛГ синтоны являются биологически активными и перспективны при синтезе практически значимых природных молекул, а также пополнении библиотек соединениями с необходимой биологической активностью.

В данной работе впервые изучена токсичность ЛГ. В соответствии с классификацией химических веществ по параметрам острой токсичности его можно отнести ко второму классу опасности. Выявлены цитотоксические, фунгистатические, бактериостатические, антиагрегационные, антикоагулянтные и антиоксидантные свойства ЛГ и его синтезированных производных. В результате проведённых биологических испытаний были определены перспективные соединения (1, 4, 6, 11, 12, 16–18, 24, 38, 39, 41, 44, 45, 47, 49, 50, 52–54), обладающие одновременно двумя и более видами биологической активности, полезные при лечении острых и хронических воспалений, рака, болезней крови, аутоиммунных, кожных и других патологий, активные в отношении ряда ДНК-, РНК-вирусов, в том числе HIV-1 и вируса гриппа.

Литература

(п.п. 2–6, 10, 11, 15–18, 20 см. References)

- Мифтахов М.С., Валеев Ф.А., Гайсина И.Н. Левоглюкозенон: свойства, реакции и использование в тонком органическом синтезе. *Успехи химии*. 1994; 63(10): 922–36. <https://doi.org/10.1070/RC1994v063n10ABEN000123>
- Миронов А.Н., ред. *Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1*. М.: Гриф и К; 2012: 642–56. <https://elibrary.ru/sdewmp>
- Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1*. Москва: Гриф и К; 2012.
- Гуревич К.Г., Ураков А.Л., Клен Е.Э., Самородов А.В., Никитина И.Л., Халиуллин Ф.А. и др. Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-[8-арилметилденгидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)-ксантинил-1]уксусных кислот. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020; 54(3): 3–10. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-3-3-10> <https://elibrary.ru/lloiwuk>
- Халиуллин Ф.А., Маматов Ж.К., Тимирханова Г.А., Самородов А.В., Баширова Л.И. Синтез, антиагрегационная и антиоксидантная активность солей 2-[(1-изо-бутил-3-метил-7-(гетанил-3)ксантин-8-илтио)уксусной кислоты]. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020; 54(9): 9–14. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-9-9-14> <https://elibrary.ru/acvypx>

Review article

13. Файзуллина Л.Х., Карамышева Л.Ш., Якупова Л.Р., Мигранов А.Р., Сафиуллин Р.Л., Валеев Ф.А. и др. Синтез и оценка антиоксидантной, антикоагуляционной и антиагрегационной активности аддуктов левоглокозенона, содержащих метилзамещенные фенольные фрагменты. *Химико-фармацевтический журнал*. 2024; 58(6): 48–53. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2024-58-6-48-53> <https://elibrary.ru/trdsvg>
14. Якупова Л.Р., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Сафиуллин Р.Л., Баймуратов Г.Р. Кинетические закономерности жидкофазного окисления 1,4-диоксана в присутствии ингибиторов. *Кинетика и катализ*. 2008; 49(3): 387–91. <https://elibrary.ru/ikputr>
19. Файзуллина Л.Х. *Левоглокозенон – биовозобновляемая платформа в стереоконтролируемых синтезах и превращениях аминопроизводных и Δ³-аддуктов*: Автореф. дисс. ... д-ра хим. наук. Уфа; 2022.

References

1. Miftakhov M.S., Valeev F.A., Gaisina I.N. Levoglucosenone: the properties, reactions, and use in fine organic synthesis. *Uspekhi khimii*. 1994; 63(10): 922–36. <https://doi.org/10.1070/RC1994v063n10ABEH000123> (in Russian)
2. Witczak Z.J. *Levoglucosenone and Levoglucosans: Chemistry and Applications*. ATL Press; 1994.
3. Witczak Z.J. Carbohydrate therapeutic: new developments and strategies. *Carbohydr. Drug Des.* 2006; 932: 25–46. <https://doi.org/10.1021/bk-2006-0932.ch002>
4. Sarotti A.M., Zanardi M.M., Spanevello R.A., Suarez A.G. Recent applications of levoglucosenone as chiral synthon. *Curr. Org. Synth.* 2012; 9(4): 439–59. <https://doi.org/10.2174/157017912802651401>
5. Comba M.B., Tsai Y.H., Sarotti A.M., Mangione M.I., Suárez A.G., Spanevello R.A. Levoglucosenone and its new applications: valorization of cellulose residues. *Eur. J. Org. Chem.* 2018; 2018(5): 590–604. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701227> <https://elibrary.ru/yghrql>
6. Available at: <https://www.way2drug.com/PassOnline/predict.php>
7. Mironov A.N., ed. *Methodological Recommendations for Preclinical Study of Antitumour Activity of Drugs. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part 1 [Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu protivopukhholevoi aktivnosti lekarstvennykh sredstv. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' I].* Moscow: Grif and K; 2012: 642–56. <https://elibrary.ru/sdewmp> (in Russian)
8. Mironov A.N., Bunatyan N.D. *Manual on Conducting Preclinical Studies of Drugs. Part 1 [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' I].* Moscow: Grif and K; 2012. (in Russian)
9. Gurevich K.G., Urakov A.L., Klen E.E., Samorodov A.V., Nikitina I.L., Khaliullin F.A., et al. Synthesis and biological activity of ethyl 2-[8-arylmethtylidenehydrazino-3-methyl-7-(1-oxothietan-3-yl)xanthin-1-yl]acetates. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020; 54(3): 213–9. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02182-2> <https://elibrary.ru/qpedun>
10. Born G.V., Garrod D. Photometric demonstration of aggregation of slime mould cells showing effects of temperature and ionic strength. *Nature*. 1968; 220(5167): 616–8. <https://doi.org/10.1038/220616a0>
11. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Valeev F.A., Pavlov V.N., Samorodov A.V. Preparation of the adduct of levoglucosenone and resorcinol and its *in vitro* antiplatelet and anticoagulant activity. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2021; 57(9): 966–9. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-03007-0> <https://elibrary.ru/mvrfrke>
12. Khaliullin F.A., Mamatov Z.K., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Bashirova L.I. Synthesis, antiaggregant, and antioxidant activity of 2-[[1-iso-butyl-3-methyl-7-(thietanyl-3) xanthin-8-yl]thio]acetic acid salts. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020; 54(9): 891–6. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02293-w> <https://elibrary.ru/hkvozb>
13. Faizullina L.Kh., Karamisheva L.Sh., Yakupova L.R., Migranov A.R., Safiullin R.L., Valeev F.A., et al. Synthesis and evolution of antioxidant, anticoagulation and antiaggregation activities of levoglucosenone adducts containing methyl substituted of phenyl fragments. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2024; 58(6): 48–53. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2024-58-6-48-53> <https://elibrary.ru/trdsvg> (in Russian)
14. Yakupova L.R., Khayrullina V., Gerchikov A.Ya., Safiullin R.L., Baimuratova G.R. Kinetics of the liquid-phase oxidation of 1,4-dioxane in the presence of inhibitors. *Kinetics and Catalysis*. 2008; 49(3): 366–70. <https://doi.org/10.1134/S0023158408030075> <https://elibrary.ru/llmvbn>
15. Sharipov B.T., Davidova A.N., Valeev F.A., Ryabova A.S., Galimzyanova N.F. Synthesis and fungicidal activity of methylsulfanyl methyl esters of levoglucosenone derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019; 55(1): 31–7. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02415-7> <https://elibrary.ru/rzmfri>
16. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program. *Semin. Oncol.* 1992; 19(6): 622–38.
17. Boyd M.R., Paull K.D. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute *in vitro* anticancer drug discovery screen. *Drug Dev. Res.* 1995; 34(2): 91–109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
18. Shoemaker R.H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6(10): 813–23. <https://doi.org/10.1038/nrc1951>
19. Faizullina L.Kh. *Levoglucosenone – a bio-renewable platform in stereocontrolled syntheses and transformations of amino derivatives and Δ³-adducts*: Diss. Ufa; 2022. (in Russian)
20. Valgimigli L. Lipid peroxidation and antioxidant protection. *Biomolecules*. 2023; 13(9): 1291. <https://doi.org/10.3390/biom13091291>

Сведения об авторах

Ахметдинова Наталья Павловна, канд. хим. наук, науч. сотр. УФИХ РАН, 450054, Уфа, Россия. E-mail: breeze-o@yandex.ru

Самородов Александр Владимирович, доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. ФГБНУ ВИЛАР, 117216, Москва, Россия. E-mail: AVSamorodov@gmail.com

Файзуллина Лилия Халитовна, доктор хим. наук, доцент, вед. науч. сотр., зав. лаб. УФИХ РАН, 450054, Уфа, Россия. E-mail: sinvmet@anrb.ru

About the author

Natalya P. Akhmetdinova, PhD (Chemistry), researcher, Ufa Institute of Chemistry, Ufa, 450054, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0002-9931-911X> E-mail: breeze-o@yandex.ru

Aleksandr V. Samorodov, DSc (Medicine), professor, chief researcher, Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, 117216, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9302-499X> E-mail: AVSamorodov@gmail.com

Liliya Kh. Faizullina, DSc (Chemistry), associate professor, leading researcher, head, Laboratory, Ufa Institute of Chemistry, Ufa, 450054, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2552-1833> E-mail: sinvmet@anrb.ru

