

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра микробиологии**

ШВЕДОВА
Лидия Александровна

**ПРОЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ ФОСФОЛИПИДОВ И ИХ
КОНЬЮГАТОВ С АНАЛОГАМИ АЗОТИСТЫХ
ОСНОВАНИЙ**

Аннотация к дипломной работе

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Герловский Денис Олегович

Минск, 2022

АННОТАЦИЯ

Объем дипломной работы составляет 60 страниц. Данная работа содержит 3 таблицы, 18 рисунков, 29 использованных источников.

Ключевые слова: пролекарства, фосфолипидные конъюгаты, фосфатидилнеларабин, ДМФ-5-Br-аденозин, фосфатидилацикловир.

Объекты исследования: фосфотидилнеларабин, ДМФ-5-Br-аденозин, фосфатидилацикловир.

Цель работы: изучить способности фосфолипидных конъюгатов с аналогами азотистых оснований образовывать надмолекулярные формы организации и изучить их антимикробную активность.

Методы исследования: в работе использовались биохимические, химические и микробиологические методы.

Совместно с сотрудниками «Института микробиологии НАН Беларуси» был синтезирован фосфатидилнеларабин, ДМФ-5-Br-аденозин, фосфатидилацикловир с использованием энзимотического синтеза под действием фосфолипазы D.

Исследованы физико-химические свойства ДМФ-5-Br-аденозина, фосфатидилнеларабина и фосфатидилацикловира и способность их активации под действием секреторных фосфолипаз A₂. Конъюгат ДМФ-5-бромаденозин практически не гидролизвался, в отличие от фосфатидилацикловира и фосфатидилнеларабина.

Сконструированы мицеллы и липосомы неларабина, ДМФ-5-Br-аденозина, фосфатидилацикловира с концентрацией 1 мкмоль/мл. Сконструированы протеолипосомы теней эритроцитов. Изучена антимикробная активность полученных надмолекулярных форм конъюгатов по отношению к 7 различным культурам микроорганизмов. Было обнаружено, что культура *Candida utilis* чувствительна как к мицеллам, так и к липосомам неларабина. *Staphylococcus aureus* проявил чувствительность к липосомам фосфатидилацикловира. Мицеллы и липосомы ДМФ-5-бромаденозина проявили активность по отношению к грамотрицательным бактериям (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*).

Разработали методику получения протеолипосом с использованием «теней» эритроцитов.

МІНІСТЭРСТВА АДУКАЦЫІ РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ
БЕЛАРУСКІ ДЗЯРЖАЎНЫ УНІВЕРСІТЭТ
БІЯЛАГІЧНЫ ФАКУЛЬТЭТ
Кафедра мікрабіялогіі

ШВЕДАВА
Лідзія Аляксандраўна

ПРАЛЕКІ НА АСНОВЕ ФАСФАЛПІДНАЎ І ІХ
КАН'ЮГАТАЎ З АНАЛАГАМІ АЗОЦІСТЫХ ПАДСТАЎ

Анатацыя да дыпломнай работы

Навуковы кіраўнік:
Кандыдат хімічных навук,
дацэнт Герлоўскі Дэніс Алегавіч

Мінск, 2022

АНАТАЦЫЯ

Аб'ём дыпломнай працы складае 60 старонак. Дадзеная праца змяшчае 3 табліцы, 18 малюнкаў, 29 выкарыстаных крыніц.

Ключавыя словы: пралекі, фасфаліпідныя кан'югаты, фасфатыдылнеларабін, ДМФ-5-Br-адэназін, фасфатыдылацыклавір.

Аб'екты даследавання: фасфатыдылнеларабін, ДМФ-5-Br-адэназін, фасфатыдылацыклавір.

Мэта працы: даследаваць здольнасці фасфаліпідных кан'югатаў з аналагамі азоцістых падстаў утвараць надмалекулярныя формы арганізацыі і даследаваць іх антымیکробную актыўнасць.

Метады даследавання: у рабоце выкарыстоўваліся біяхімічныя, хімічныя і мікрабіялагічныя метады.

Сумесна з супрацоўнікамі «Інстытута мікрабіялогіі НАН Беларусі» быў сінтэзаваны фасфатыдылнеларабін, ДМФ-5-Br-адэназін, фасфатыдылацыклавір з выкарыстаннем энзіматычнага сінтэзу пад дзеяннем фасфаліпазы D.

Даследаваны фізіка-хімічныя ўласцівасці ДМФ-5-Br-адэназін, фасфатыдылнеларабіну і фасфатыдылацыклавіру і здольнасць іх актывавання пад дзеяннем сакраторных фасфаліпаз A2. Кан'югат ДМФ-5-бромаденозін практычна не расшчапіўся, у адрозненне ад фасфатыдылацыклавіру і фасфатыдылнеларабіну.

Сканструяваны міцэлы і ліпасомы неларабіну, ДМФ-5-Br-адэназін, фасфатыдылацыклавіру з канцэнтрацыяй 1 мкмоль / мл. Сканструяваны пратэяліпасомы ценяў эрытрацытаў. Вывучана антымیکробная актыўнасць атрыманых надмалекулярных форм кан'югатаў па адносінах да 7 розных культур мікраарганізмаў. Было выяўлена, што культура *Candida utilis* адчувальная як да міцэлам, так і да ліпасом неларабіна. *Staphylococcus aureus* праявіў адчувальнасць да ліпасомам фасфатыдылацыклавіру. Міцэлы і ліпасомы ДМФ-5-бромаденозіна праявілі актыўнасць па адносінах да грамадоуных бактэрыяў (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*).

Распрацавалі метадыку атрымання пратэяліпасам з «ценяў» эрытрацытаў.

MINISTRY OF EDUCATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS
BELARUSIAN STATE UNIVERSITY
BIOLOGICAL FACULTY
Microbiology department

SHVEDOVA
Lidiya Aleksandrovna

**PRODRUGS OF PHOSPHOLIPIDS AND THERE
CONJUGATES WITH ANALOGUES OF NITROGENOUS
BASES**

Abstract to the thesis

Scientific adviser:
Candidate of chemical sciences,
docent Gerlovsky Denis Olegovich

Minsk, 2022

ABSTRACT

The volume of the graduate work is 60 pages. This work contains 3 tables, 18 figures, 29 literary sources.

Key words: pro-drugs, phospholipid conjugate, phosphatidyl-nelarabin, phosphatidylacyclovir, DMP-5-Br-adenosine.

Objects of study: phosphatidyl-nelarabin, phosphatidylacyclovir, DMP-5-Br-adenosine.

Objective: to explore the ability of phospholipid conjugates with analogues of nitrogenous bases to form supramolecular forms of organization and explore their antimicrobial activity.

Research methods: the work used biochemical, chemical and microbiological methods.

Together with the employees of the "Institute of Microbiology of the NAS of Belarus", phosphatidyl-nelarabin, phosphatidylacyclovir, DMP-5-Br-adenosine were synthesized using enzyme synthesis under the action of phospholipase D.

The physicochemical properties of DMP-5-Br-adenosine, phosphatidyl-nelarabine, and phosphatidylacyclovir and the ability to activate them under the action of A2 secretory phospholipases were studied. The DMP-5-bromadenosine conjugate was practically not cleaved, unlike phosphatidylacyclovir and phosphatidyl-nelarabine.

Micelles and liposomes of nelarabine, DMP-5-Br-adenosine, and phosphatidylacyclovir at a concentration of 1 $\mu\text{mol/ml}$ were constructed. Also proteoliposomes of erythrocyte shadows were constructed. The antimicrobial activity of the obtained supramolecular forms of conjugates applied to 7 different cultures of microorganisms was studied. A culture of *Candida utilis* has been found to be sensitive to both micelles and liposomes of nelarabine. *Staphylococcus aureus* was sensitive to phosphatidylacyclovir liposomes. Micelles and liposomes of DMP-5-bromadenosine showed activity against gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*).

We have developed a method for obtaining proteoliposomes from the "shadows" of erythrocytes.