**Разработка конъюгата модифицированного анти-ВИЧ-нуклеозида и производного 1,3-дикапроноилглицерина**

***Карпова Ю.С., Шастина Н.С.***

*Студентка, 1 курс магистратуры*

*ФГБОУ ВО «МИРЭА-Российский технологический университет» (Институт тонких*

*химических технологий им М.В. Ломоносова), Москва, Россия*

*E-mail:* [*yuliakarpovabon@gmail.com*](mailto:yuliakarpovabon@gmail.com)

С момента выявления первого ВИЧ-инфицированного россиянина в 1987 году до 31 декабря 2021 года общее число случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ, по предварительным данным, достигло 1 562 570 человек [1]. Общее число россиян, живущих с ВИЧ, продолжает расти, все чаще затрагивая наиболее активную категорию населения – трудоспособных лиц. При этом по разным причинам охват лечением с высокоэффективной антиретровирусной терапией и достижение неопределяемой вирусной нагрузки в 2021 г. составляет не более половины россиян с диагнозом ВИЧ-инфекция.

На данный момент АРТ является наиболее эффективным методом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, однако ей сопутствует ряд недостатков: низкая биодоступность, незначительная способность к трансмембранному транспорту, формирование резистентности, высокая токсичность. Снизить отрицательное воздействие призван пролекарственный подход к биоимитации путем трансформации терапевтического препарата активных анти-ВИЧ нуклеозидов веществами липидной природы [2].

Целью данной работы является разработка липидмодифицированного нуклеозида с повышенной мембранотропностью на основе производного 1,3-дикапроноилглицерина, используемого в качестве гидрофобного вектора для таргетной доставки через энтероцитопосредованный лимфатический транспорт.

Липофильный вектор был синтезирован реакцией этерификации по Стеглиху из 1,3-дикапроноил-2-О-сукцинилглицерина и 1,6-гександиола (2 экв.), что позволило провести удлинение спейсерной части молекулы. Свободная гидроксильная группа полученной матрицы была использована для создания фосфодиэфирной связи с 5’-гидроксильной группой противовирусного нуклеозида 2',3'-дидезокси-3'-тиацитидина Н-фосфонатным методом. Соответствующий Н-фосфонат конъюгировали с нуклеозидом (2 экв.) в присутствии активирующего агента с последующим окислением без выделения из реакционной массы раствором йода в смеси пиридин-вода (v/v, 98:2). В ходе синтеза был получен фосфодиэфир 1-(2’,3’-дидезокси-3’-тиацитидин-5’-O-фосфо)окси-6-(1,3-дикапроноилглицеро-2-О-сукцинил)оксигексан. Выход реакции составил 84%. Структуру соединений подтверждали данными 1Н- и 31Р-ЯМР-спектроскопии.

В дальнейшем была исследована кинетика химического гидролиза полученного конъюгата в различных буферных растворах и изучена его устойчивость под действием панкреатической липазы свиньи ЕС.3.1.1.3. По результатам химического гидролиза липонуклеотида показана его стабильность в различных модельных системах. Обнаружена высокая чувствительность к ферментативному гидролизу пролекарственного соединения под действием панкреатической липазы свиньи. Для оценки противовирусной активности конъюгата в отношении вируса иммунодефицита человека 1 типа было проведено исследование в клетках МТ-4 с использованием колориметрического анализа на основе тетразолия. Значение IC50 составило 50 µМ.

**Литература**

1. HIV/AIDS surveillance in Europe: 2022: https://www.who.int/europe/publications.

2. Sinokrot H., Smerat T., Najjar A., Karaman R. Advanced Prodrug Strategies in Nucleoside and Non-Nucleoside Antiviral Agents: A Review of the Recent Five Years. // Molecules. 2017. Vol.22. N.10, P.1736-54.