

Ученый совет

ИЯ

Утвержден *Ученый совет*
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения "Научно-исследовательский институт по
изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе"
Протокол заседания *Ученого совета*
от «15 » *сентября* 2016 г. № 6

**План научно-исследовательской работы
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
"Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе"
на 2017-2019 годы**

1. Наименование государственной работы – Выполнение фундаментальных научных исследований
2. Характеристика работы

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2017	2018	2019	
83. Разработка новых оригинальных лекарственных средств, в т.ч. по перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (М04;02).	Разработка оригинальных по структуре и механизму действия новых лекарственных средств	6 325.62	4 840.87	4 868.65	Лаборатория фармакологии и химиотерапии
"Фармакологическая коррекция процессов жизнедеятельности" (№ 0531-2014-0002)	Будут продолжены углубленные доклинические исследования мультигардгетного противоопухолевого препарата нового класса соединений антрафурандион-3-карбоксамида ЛХГА-2034. Будет проведено углубленное доклиническое исследование инновационного лекарственного средства для лечения gliобластом на основе доксорубицина и наномерной системы				

доставки, обеспечивающей транспорт
локсорубидина через гематоэнцефалический
барьер

Трешалин Иван Дмитриевич

В 2016 году планируется Провести изучение противоопухолевой активности и токсичности лекарственной формы соединения ЛХТА-1972 в сравнении с ЛХТА-2034. Будет определен спектр противоопухолевой активности ЛХТА-1972 в сравнении с ЛХТА-2034 при пероральном применении. В хроническом эксперименте будут выявлены органы-мишени, кумуляция и обратимость токсического действия препарата, выявлена зависимость степени токсичности от величины применённой дозы препарата ЛХТА-1972.

Провести изучение противоопухолевой активности и токсичности лекарственной формы соединения ЛХТА-1869 в сравнении с ЛХТА-1975. Будет определен спектр противоопухолевой активности препарата ЛХТА-1869 в сравнении с ЛХТА-1975. Определены дозы, характеризующие токсичность препарата ЛХТА-1869.

Трешалин Иван Дмитриевич

В 2017 году будет проведена доклиническая оценка безопасности и противоопухолевой активности пероральной лекарственной формы нового противоопухолевого препарата из класса антрафурандионов ЛХТА-2034 и нового производного оливомицина.

Трешалин Иван Дмитриевич

В 2019 году будет продолжены доклинические исследования соединений-лидеров, полученных в ФГБНУ «НИИИНА». Будут начаты доклинические исследования отобранных соединений кашдидата – производного гелиомицина. Будет проведено

В 2018 году будут завершены доклинические исследования пероральной формы противоопухолевого препарата на основе антрафуранкарбоксамида ЛХТА-2034 и подготовлены документы, необходимые для передачи препарата на клинические испытания. Планируется изучение антибактериальной или противоопухолевой активности новых фармакологических веществ природного, полусинтетического и синтетического происхождения, полученных в подразделениях ФГБНУ «НИИИНА», а также из других организаций. Планируется доклиническое токсикологическое исследование 2-3 перспективных фармакологических веществ, включающее изучение острой и хронической токсичности отобранных соединений и их лекарственных форм, аллергогенности, анафилактогенности, иммунотоксичности, эмбриотоксичности, тератогенности. В хроническом эксперименте будут выявлены органы-мишени, кумуляция и обратимость токсического действия препаратов, выявлена зависимость степени токсичности от величины применённой дозы препарата.

Трещалин Иван Дмитриевич

В 2018 году будут завершены доклинические исследования пероральной формы противоопухолевого препарата на основе антрафуранкарбоксамида ЛХТА-2034 и подготовлены документы, необходимые для передачи препарата на клинические испытания. Планируется изучение антибактериальной или противоопухолевой активности новых фармакологических веществ природного, полусинтетического и синтетического происхождения, полученных в подразделениях ФГБНУ «НИИИНА», а также из других организаций. Планируется доклиническое токсикологическое исследование 2-3 перспективных фармакологических веществ, включающее изучение острой и хронической токсичности отобранных соединений и их лекарственных форм, аллергогенности, анафилактогенности, иммунотоксичности, эмбриотоксичности, тератогенности. В хроническом эксперименте будут выявлены органы-мишени, кумуляция и обратимость токсического действия препаратов, выявлена зависимость степени токсичности от величины применённой дозы препарата.

Трещалин Иван Дмитриевич

					изучение антимикробной активности новых производных 1,4-диоксидов хиноксалин-2-карбонитрила, модифицированных по положению 2 гетероцикла. Будет исследована противоопухолевая активность наиболее перспективных идольных аналогов противоопухолевого антрафуранкарбоксамида ЛХТА-2034 – нафто[2,3- <i>f</i>]индол-3-карбоксамилов, содержащих в боковой цепи остатки диаминов. Планируется изучение антибактериальной или противоопухолевой активности других новых фармакологических веществ природного, полусинтетического и синтетического происхождения, полученных в подразделениях Института, а также из других организаций.
90. Разработка теоретических вопросов канцерогенеза, вирусологии, иммунологии, биологии и биохимии опухолей (М06;01).	Разработка новых подходов к контролю опухолевого роста на основе выяснения молекулярных механизмов канцерогенеза и особенностей поведения опухолевых клеток	16 613.90	16 842.96	16 586.94	Лаборатория химической трансформации антибиотиков
"Фундаментальные и прикладные проблемы онкологии" (№ 0531-2014-0004)	Будет проведено углубленное изучение противоопухолевой активности оригинального таргетного препарата – ингибитора серин-треониновой протеинкиназы Р1М-1. Будет начато изучение молекулярных основ механизма индукции апоптоза и исследование развития резистентности опухолевых клеток при действии антрафуран-диона.				
	Будут синтезированы новые аналоги стауросторина - потенциальные таргетные противоопухолевые препараты - ингибиторы протеинкиназ человека - и изучены их биологических свойства.				

Будут синтезированы производные трииндолилуксусной кислоты и её гомологов и выявлены их внутриклеточные мишени.

Щекотихин Андрей Егорович
Лакатош Сергей Александрович

В 2016 году будут продолжены исследования по разработке противоопухолевого мультитаргетного препарата на основе антрафуранкарбоксамида ЛХТА-2034. Запланировано тестирование фармакологических свойств, токсикологических характеристик и сравнительное исследование специфической (противоопухолевой) активности трех отобранных прототипов пероральных лекарственных форм ЛХТА-2034.

Для поиска новых лигандов G-квадруплексных структур и изучения влияния структуры терминальных амидиновых групп на биологические свойства соединений, планируется синтез серии новых аналогов соединения лидера – бисхлорапетамилина ЛХТА-1795 и исследование их активности.

Планируется разработка методов модификации антибиотика гелиомицина (резистомицина). Для этого будет использована реакционная способность гелиомицина в реакциях с электрофилами и нуклеофилами и изучены возможности диверсификации этого скандифолда для получения серии производных с улучшенной растворимостью в водных фармацевтических средах. Продолжение работ по синтезу полизамещенных хиноксалин-1,4-диксидов позволит получить серию их новых аналогов, выявить закономерности структура-активность и идентификации патента

способные соединения-лидеры с химиотерапевтической активностью.

Запланирована дальнейшая разработка методов получения производных трииндолил- и арилдиндолилметанов и исследование их биологической активности. Будут изучены биологические свойства индолсодержащих аналогов фенолфталеина. Тестирование противоопухолевой активности ранее отобранного соединения-лидера ЛХТА-1869 позволит оценить перспективы разработки на его основе нового противоопухолевого препарата.

Планируется получение конъюгатов наиболее активных антилейшманиозных соединений с агарозой для выделения белков, связывающих эти производные методом аффинной хроматографии. Работа проводится совместно с институтом Пастера (Париж, Франция).

Планируется получение новых аналогов пимина с улучшенными физико-химическими свойствами (растворимость в воде и устойчивость водных растворов) и изучение их противоопухолевой активности.

Планируется синтез серии производных монозамещенных диазепинов с аннелированными индолльными и малеимидным фрагментами, изучение их активности как ингибиторов протеинкиназ и противоопухолевой активности.

Планируется получение серии 3,4-дитиоарилмалеимидов, 3-бromo-4-тиоарилмалеимидов, а также 3-аминоарил-4-тиоарилмалеимидов и изучение их антибактериальной и противогрибковой активности и проведение оптимизации активности. Цекотихин Андрей Егорович

Лакатош Сергей Александрович

В 2017 году будут получены данные о действии апрафурандионов на опухолевые клетки. Будет получен ряд новых аналогов ЛХТА-2034, исследованы их биологические свойства и данные о связи их структуры с активностью. Будет получена серия новых лигандов Г-квадруплексных структур нуклеиновых кислот на основе гетаренантрапендиона и пиридопорфиринов. Будет синтезирована серия новых производных хиноксалин-1,4-диксида и их аналогов, отобрано соединение-кандидат для углубленных доклинических испытаний. Будет получена серия патентоспособных полусинтетических производных гелиомицина, исследована их биологическая активность и отобрано соединение-кандинат для углубленных доклинических испытаний. Будут разработаны новые методологии синтеза биологически активных гетероциклических соединений и отработаны методики получения новых, ранее неизвестных соединений и их полупродуктов. Будут получены количественные параметры биологической активности и способности целевых соединений ингибировать рост опухолевых клеток и блокировать потенциальные внутриклеточные мишени. Будут выявлены патентоспособные соединения-лидеры с улучшенными химиотерапевтическими свойствами, перспективные для углубленного доклинического исследования. Будет получена серия потенциальных противоопухолевых препаратов на основе производных индолилмалеимидов,

аналогов природного антибиотика стауропорина.

Щекотихин Андрей Егорович
Лакатош Сергей Александрович

В 2018 году в ряду аналогов ЛХТА-2034 планируется синтезировать серию антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоксамидов, а также исследовать их цитотоксические свойства и противоопухолевую активность. Планируется синтез и исследование биологических свойств нового типа лигандов G-квадруплексных структур на основе N,N-диоксидов феназина и пиридинилхлоринов. Будут изучены синтетические возможности модификации метильной группы в положении 9 гелиомицина (резистомицина) в альдегидную и карбоксильную группы и их производных. Планируется углубленное исследование противоопухолевой активности *in vivo* для одного из отобранных соединений этого ряда. В ряду производных 1,4-диоксидов хиноксаллин-2-карбонитрила запланирован синтез серии модифицированных по положительному 3 гетероцикла. Будут продолжены работы по поиску методов синтеза полизамещенных производных N,N-диоксидов феназина. Планируется исследование способности соединений ингибировать рост опухолевых клеток в условиях гипоксии, а также тестирование их антималярийной активности. Для перспективных соединений-кандидатов планируется исследование противоопухолевой активности *in vivo*. Планируется синтез серии гибридных молекул, несущих фрагмент малеиноимида и трииндолиметана. Будет сделан скрининг

потенциальной противоопухолевой активности полученных соединений для исследования связи «структура-активность».

Планируется синтез и изучение биологической активности гибридных производных трииндолиметиля, 4-аминомалеимидов и тиоа哩малеимидов. Планируется модификация хит-соединений с целью установления структуры фармакофора. Для перспективных

соединений-кандидатов будут получены конъюгаты с флуоресцентными маркерами для изучения механизма действия методом флуоресцентной микроскопии.

Щекотихин Андрей Егорович
Лакатош Сергей Александрович

В 2019 году планируется разработка метода получения и исследование противоопухолевой активности индолильных аналогов антрафуранкарбоксамида ЛХТА-2034 – нафто[2,3-*g*]индол-3-карбоксамидов.

Запланированы оптимизация структуры лигандов С-квадруплексных структур на основе N,N-диоксидов феназина и тестирование их биологических свойств. В ряду производных порфирина планируется разработка метода получения лигандов G-квадруплексов на основе пиридинилбактериохлоринов. Для производных гелиомицина (резистомицина) планируются исследование механизма действия и выявление внутриклеточных мишней. Отобранное соединение-кандидат этого ряда будет передано на углубленные доклинические испытания. Будут получены аналоги 1,4-диоксидов

123. Разработка нового поколения противовирусных, антибактериальных и противогрибковых лекарственных препаратов (М10;06).	Поиск новых лекарственных соединений и создание препаратов, эффективно блокирующих репродукцию патогенных для человека возбудителей бактериальной и вирусной природы, способных преодолевать лекарственную резистентность. Получение оригинальных антибактериальных, противогрибковых, противовирусных антибиотиков, обладающих новым механизмом действия и расширенным спектром активности. Создание мишень - направленных противоопухолевых антибиотиков с активированными механизмами лекарственной устойчивости. Получение гиполидемических средств и модификаторов биологических реакций на основе вторичных метаболитов продупентов антибиотиков и продуктов химической	28 956.68	29 874.87	29 878.60	<p>Лаборатория таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов</p> <p>Сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий</p> <p>Сектор разработки методов поиска биологически активных соединений</p> <p>Лаборатория химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения</p> <p>Лаборатория фармакодинамики и фармакокинетики</p> <p>Лаборатория мутагенеза и селекции продупентов биологически активных соединений</p> <p>Лаборатория биосинтеза биологически активных веществ</p> <p>Лаборатория химической трансформации антибиотиков</p>
"Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам инфекционной эпидемиологии, медицинской микробиологии, вирусологии, паразитологии, инфекционной иммунологии, биотехнологии." (№ 0531-2014-0005)					<p>хиноксалин-2-карбонитрила, модифицированные по положению 2 гетероцикла: карболовые кислоты, их эфиры и амиды. Будет проведено изучение цитотоксичности и антимикробной активности новых производных, что позволит определить роль нитрильной группы в противоопухолевых свойствах производных этого ряда. Будут продолжены работы по исследованию механизма действия N,N-диоксидов хиноксалина и феназина.</p> <p>Планируется синтез и исследование свойств новых производных индолилмалеимида, потенциальных антибактериальных и противогрибковых препаратов, и скрининг их биологической активности.</p> <p>Щекотихин Андрей Егорович Лакатош Сергей Александрович</p>

трансформации антибиотиков Создание штаммов-суперпродуцентов антибиотиков для медицинской промышленности Разработка методологии прогнозирования эффективности антибиотиков и оптимальных режимов их дозирования на основе фармакокинетико-фармакодинамического моделирования.

Будет продолжен поиск новых антибиотиков, активных в отношении резистентных форм патогенных бактерий, среди вторичных метаболитов актиномицетов, грибов и бактерий, выделены из различных экологических ниш около 2500 культур актиномицетов с широким разнообразием таксономических характеристик и изучена их антибиотическая активность в отношении набора тест-бактерий (включая MRSA) и грибов. Для перспективных культур будет проведена их таксономическая идентификация. Будет продолжено изучение возможности стимулирования антибиотикообразования у культур актиномицетов редких родов, путём воздействия биологическими и физическими факторами. Будет изучена антибактериальная активность и эффективность нового природного антибиотика группы липогликопептидов №5812, разработаны методы его выделения и очистки и охарактеризована структура. Планируется разработка методологии исследования строения антибиотиков с помощью масс-спектрометрических методов в дополнении к методу ЯМР. Будут продолжены фундаментальные исследования по разработке методов избирательной химической модификации и изучению связи «структура-активность» полифункциональных макроциклических антибиотиков (гликопептидов - аналогов ванкомицина, макролидов группы эритромицина, полиенов группы амфотерицина В, олигомицина). Будут получены новые полусинтетические

производные антибиотиков-макролидов и амфотерицина В с бензоксаборол-содержащими радикалами, синтезированы новые производные олиготомицина, изучена их структура и биологическая активность. Будет разработан новый метод получения антра[2,3-*b*]фуран-9,10-дионов, позволяющий провести функционализацию этого класса соединений по положению 2 гетероцикла. В ряду антратиофендионов и антрафурандионов будут синтезированы новые лиганды Г-квадруплексных структур нуклеиновых кислот и изучена их биологическая активность. Будут продолжены работы по оптимизации структуры выявленных-соединений лидеров в ряду полизамещенных хиноксалинов и производных индоло[1,2-*c*]хиназолина и исследованию механизма действия производных этих классов. В ряду солей трииндолилметиля и их 7-аза-аналогов будет продолжено изучение и поиск новых биологически активных структур. Будет проведено изучение антибактериальной активности производных трииндолилметиляев (ЛХТА-1319, 1574) и 3-(1Н-индол-3-ил)-3,3'-диндодил-2-она (ЛХТА-1869) *in vitro* и *in vivo*. Будут продолжены работы по изучению механизма действия производных 1-бензилиндол-3-карбинола. Будут синтезированы новые производные индолилмалеимида (потенциальные противопаразитарные препараты (лейшманиоз)) и исследованы их свойства. Будет изучена антибактериальная активность пирролидиолов гистаминысвобождающая активность соединений

и общая токсичность. Будет оптимизирована лекарственная форма оригинального таргетного противоопухолевого препарата пимина. Будут продолжены углубленные доклинические исследования мультитаргетного противоопухолевого препарата

антрафурандион-3-карбоксамида ЛХТА-2034.

Планируется синтез и изучение биологических свойств новых аналогов стаурориона, как потенциальных таргетных противоопухолевых препаратов - ингибиторов протеинкиназ человека. Будет начато изучение молекулярных основ механизма индукции апоптоза и исследование развития резистентности опухолевых клеток при действии антрафурандиона. Будут синтезированы производные трииндолилкусной кислоты и её гомологов и выявлены их внутриклеточные мишени.

Терехова Лариса Петровна
Ефременкова Ольга Владимировна
Тренин Алексей Сергеевич
Лапчинская Ольда Анастасьевна
Краснопольская Лариса Михайловна
Коршун Владимир Аркадьевич
Фирсов Александр Алексеевич
Олсуфьевва Евгения Николаевна

В 2016 году планируется выделение культур актиномицетов из образцов почв различных географических зон. Выделение культур будет проводиться как традиционными, так и селективными методами с использованием стимуляторов и ингибиторов роста бактерий и грибов. Будет проведена предварительная

таксономическая идентификация выделенных культур по фенотипическим признакам и изучена их антибиотическая активность в отношении набора тест-организмов – грамположительных бактерий, включая MRSA, грамотрицательных бактерий и дрожжей. По таксономическим признакам и антибиотическим свойствам будет проведен отбор перспективных культур, которые будут переданы в другие подразделения Отдела микробиологии для дальнейших исследований их антибиотических свойств в жидкой культуре и выделению из них антибиотических веществ. Будут продолжены исследования таксономической принадлежности эндобионтов базидиальных грибов и их связи с антибиотической продуктивностью грибных культур. Планируется продолжить исследование биосинтеза антибиотиков у выделенных бактериальных и грибных эндобионтов. Планируется продолжить исследование эндобионтов базидиальных грибов, а именно их связи с антибиотикообразованием.

Планируется изучение структуры двух новых пептидных антибиотиков, образуемых штаммами *Bacillus subtilis* – эндобионтами базидиального гриба чешуйчатки обыкновенной (*Pholiota squarrosa*). Будет продолжена работа по определению регуляторов группы А-фактора у вновь выделенных штаммов актиномицетов, исследуемых на наличие антибиотиков.

Планируется выделение в культуру новых природных изолятов бактерий, актиномицетов и грибов из разных природных источников и анализ антибиотической активности в отношении

широкого спектра тест-организмов, включая резистентные клинические изоляты. Особое внимание будет уделено вновь продуцентам антибиотиков, эффективным в отношении резистентных штаммов MRSA, VRM, *Muscovibacterium smegmatis*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Планируется расширить круг исследуемых штаммов бацилл – продуцентов антибиотиков. Также будут исследованы природные изоляты актиномицетов и грибов. Поиск будет проводиться среди штаммов, выделенных из почвы, плодовых тел базидиальных грибов, растений, муравейников, мерзлотных почв, сточных илов.

Разработка методов биотехнологического получения новых противобактериальных антибиотиков путём создания мутантных продуцентов: мутагенез, выделение, экспериментальное изучение.

Поддерживающая селекция промышленных продуцентов трех противобактериальных антибиотиков: эремомицина, ристомицина, тобрамицина и пяти их мутантных штаммов, образующих противогрибковые соединения.

Селекция и стабилизирующий отбор продуцента нового липофильного антибиотика 5812.

Планируется провести генетическое типирование коллекционных штаммов *Candida lucidum*. Осуществить сопоставление полученных результатов с данными литературы и на этом основании уточнить видовую принадлежность изучаемых штаммов. Поместить полученную информацию в GenBank NCBI. Совместно с

Фондом модернизации и развития технологий

продолжить доклинические испытания препарата щелочерастворимого полисахарида ксиломанна KMGI-1. Продолжить углубленное изучение штаммов базидиомицетов – перспективных продуцентов ингибиторов биосинтеза стеролов. Планируется совместно с каф. микологии и альгологии Биологического факультета и каф. биологии почв факультета Почвоведения МГУ им. М.В. Ломоносова продолжить исследование компонентного состава антифунгальных и антибактериальных антибиотиков (в первую очередь, пептаиблойной природы), образуемых рядом штаммов *Trichoderma*, *Astemopium*, *Emericellopsis*.

Совместно с каф. биотехнологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова продолжить разработку биотехнологии получения антибиотиков – пептаиблолов из активных штаммов-продуцентов на жидких отходах пищевой и фармацевтической промышленности.

Продолжать исследование компонентов нафтохионинового противогрибкового антибиотика 18/11.

Продолжать исследование компонентов комплексного липогликопептидного антибиотика 5812.

Совместно с Биологическим факультетом МГУ им. М.В. Ломоносова развивать исследования грибов из содовых солончаков.

Совместно с ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова продолжить исследования по дериватизации масс-спектрометрическим меткам для биомолекул.

Планируется продолжение работы по синтезу и изучению свойств новых полусинтетических

аналогов сложных полифункциональных антибиотиков группы гликолептидов, амфотерицина В (AmB), олигомицина А и др. Особое внимание будет уделено перспективному направлению – разработке методов синтеза, выделения и изучения свойств новых гибридных (гетеродимерных) антибиотиков на основе полифункциональных антибиотиков разных классов.

С целью изучения процессов развития резистентности стафилококков к линезолиду и возможностей предотвращения селекции резистентных мутантов в процессе антибиотикотерапии, в динамической системе будет проведено изучение его фармакодинамики в широком диапазоне концентраций антибиотика по отношению к 3 штаммам микроорганизма, обогащенным предварительно выращенными для каждого штамма, устойчивыми к антибиотику мутантами.

Для стандартизации работ по изучению процессов развития резистентности бактерий к антибиотикам с использованием динамических систем *in vitro* будет разработана общая методология проведения подобных исследований.

Олсуфьева Евгения Николаевна
Фирсов Александр Алексеевич
Коршун Владимир Аркальевич
Краснопольская Лариса Михайловна
Лапчинская Ольда Анастасьевна
Тренин Алексей Сергеевич
Ефременкова Ольга Владимировна
Терехова Лариса Петровна

В 2017 году из почв регионов России будет выделено около 1500 штаммов актинобактерий разных таксонов. Методами метагеномного анализа будет оценено общее филогенетическое разнообразие эндосимбионтов растений средней полосы России. Будут изучены антиагонистические свойства выделенных почвенных и эндофитных актинобактерий в отношении набора тест-организмов и отобраны штаммы, перспективные для изыскания продуцентов антибиотиков. Будут разработаны методы стимулирования антибиотикообразования на жидких питательных средах у неактивных культур эндофитных и почвенных актинобактерий. Будут получены 4-5 природных, полусинтетических и синтетических биологически активных соединений, способных к подавлению как ранних, так и поздних этапов биосинтеза стеролов, перспективных для дальнейшей разработки гиполипидемических, противогрибковых и противоопухолевых лекарственных средств, изучены особенности их механизма действия и выявлены закономерности

«структура-активность». Будут исследованы специфические факторы, контролирующие дифференацию морфогенеза и биосинтеза антибиотиков у прокариот - эубактерий и актиномицетов. Будет изучено влияние регуляторных факторов и совместного культивирования (ко-синтеза) на специфическую индукцию биосинтеза антибиотиков. Будут выделены новые антибиотики, эффективные в отношении резистентных форм патогенных бактерий, определены их МПК и антимикробный спектр. Будет пополнена коллекция штаммов –

продуцентов антибиотиков, присоединяющихся к антибиотикам патогенных бактерий. Будут продолжены комплексные исследования биологически активных соединений лекарственных базидиальных грибов и разработана эффективных биотехнологий их получения. Будут получены новые метаболиты базидиомицетов и изучена их биологическая активность. Будет проведено таксономическое изучение штаммов электронной микроскопии. Будет изучена способность стресс-факторов регулировать качественный и количественный состав полисахаридов в мицелии. Будет охарактеризован штамм-актиномицет природного деривата противобактериального гликопептидного антибиотика ванкомицина. Будут разработаны технологические параметры для лабораторного культивирования мутантного штамма актиномицета, образующего новый противобактериальный липогликопептидный антибиотик. Будет проведен мутагенез и осуществлен направленный отбор мутантных продуктов в культуре промышленного штамма-продуцента противобактериального антибиотика эремомицина. Будут синтезированы новые полусинтетические производные сложных полифункциональных антибиотиков, разработаны методы очистки, проведено изучение химических, физико-химических и спектральных свойств новых аналогов. Будет проведена оценка антибактериальной активности новых аналогов гликопептидных антибиотиков на клеточных моделях и отобраны лидерные соединения для дальнейшего изучения на моделях *in vivo*. Будет

проведена оценка противогрибковой активности и токсичности новых полиеновых антибиотиков группы амфотерицина В на клеточных моделях, выявлены закономерности связи структура-активность в рядах полученных производных. Будет синтезирована серия потенциальных антибактериальных препаратов на основе производных индолилмалеимида и фторхинолоновых антибиотиков и серия потенциальных противогрибковых препаратов на основе производных индолилмалеимида и тиофеноолов антибиотиков. Планируется изучение селекции мутантов золотистого стафилококка, резистентных к цефалоспоринам IV поколения (на примере цефталорлина), при клинических режимах дозирования, моделируемых с помощью динамических систем *in vitro*.

Фармакодинамические исследования будут проведены с 3 клиническими штаммами *Staphylococcus aureus* в широком диапазоне изменения концентрации антибиотика, что позволит установить количественные соотношения «концентрация – эффект» и разработать режимы антибиотикотерапии, минимизирующие риск развития резистентности патогенных бактерий.

Олсуфьева Евгения Николаевна
Тренин Алексей Сергеевич
Фирсов Александр Алексеевич
Ефременкова Ольга Владимировна
Лапчинская Ольга Анастасьевна
Терехова Лариса Петровна
Краснопольская Лариса Михайловна
Коршун Владимир Аркадьевич
Щекотихин Андрей Егорович

В 2018 году будут изолированы и таксономически идентифицированы актинобактерии из различных экосистем. Все выделенные почвенные и эндофитные актинобактерии будут исследованы в отношении их антиобактериальной активности против грамположительных и грамотрицательных тест-организмов. На основании таксономического положения и антагонистического спектра действия изученных культур будет проведён отбор перспективных штаммов для изыскания продуцентов антибиотиков. Будет продолжена работа по оценке выживаемости и сохранению свойств, хранящихся в коллекции ФГБНУ «НИИНА» штаммов микроорганизмов.

Планируется выделение из почвенных образцов 3000 - 4000 культур актиномицетов, выявление среди них продуцентов ингибиторов биосинтеза стеролов и противогрибковых антибиотиков, выделение 4 - 6 наиболее активных соединений. Будет проведено изучение *in vitro* биологической активности 15-16 антибиотиков, получаемых путем химической трансформации или полного химического синтеза, установлена для них взаимосвязь «структура – активность», выявлены соединения, наиболее перспективные для дальнейшей разработки.

Будет разработана схема определения активности исследуемых новых антибиотиков, включающая 20-24 тест-штамма бактерий с разной устойчивостью к антибиотикам медицинского назначения. Будет создана коллекция новых природных штаммов – продуцентов антибиотиков, проведено их описание, определены оптимальные условия биосинтеза для наработки материала для

химического изучения, отобраны наиболее перспективные штаммы для химического изучения.

Будет проведена селекция на повышение антибиотической активности промышленного продуцента противоопухолевого антибиотика оливомицина А как основы для разработки полуисинтетических дериватов антибиотика с улучшенными химиотерапевтическими свойствами. С целью сертификации в ВКПМ будет сделано микробиологическое описание мутантных штаммов, полученных из промышленного продуцента гликопептидного противобактериального антибиотика эремомицина.

Будет начата подготовка атласа электронных микрофотографий пеллет лекарственных базидиомицетов – продуцентов биологически активных полисахаридов. Планируется выявить физические и химические стрессовые факторы, способные регулировать состав биологически активных метаболитов *Ganoderma lucidum* и других лекарственных базидиомицетов. Будут получены, охарактеризованы и переданы для медико-биологического изучения экспериментальные партии индивидуальных водно-щелочорастворимых полисахаридов и их фракций из мицелия отобранных штаммов *G.lucidum*, *G. resinaceum*, *G. frondosa*, *F. Velutipes*. Будет продолжено изучение антиоксидантных свойств индивидуальных полисахаридов и их фракций, а также низкомолекулярных метаболитов *G.lucidum*, *G. resinaceum*, *F. velutipes*, *H. stiptasem*. Планируется выявить наиболее активные препараты и их продуценты.

Будет проведен скрининг культур микроскопических энтомопатогенных грибов рода Cordiceps с целью поиска новых антимикробных пептидов (АМП) с энтомопатогенной и фунгицидной активностью, дана сравнительная характеристика состава АМП, выделен комплекс индивидуальных пептидов и изучена их антимикробная и энтомопатогенная активность в тестах *in vitro*. Будет исследовано влияние полученных защитных пептидов на пролиферацию эмбриогенных культур. В рамках изучения линейных пептидов и пептиабололов планируется исследование компонентного состава антифунгальных и антибактериальных антибиотиков, образуемых микромицетами из почвенных беспозвоночных и насекомых.

Планируется оптимизация условий экстракции antimикробных препаратов, выявленных в ходе первичного скрининга, подбор методов обогащения концентратов.

Планируется разработка новых направлений молификиации гликопептидных антибиотиков, направленных на изменение его амфи菲尔ных свойств путем введения в молекулу гидрофобных или гидрофильных групп. Будет изучена активность новых производных гликопептидных антибиотиков в отношении резистентных штаммов клинических изолятов бактерий. Будут получены новые ингибиторы транскрипции (производные оливомицина А) и изучена их активность в тестах *in vitro*. Будут разработаны новые, борол-содержащие полусинтетические производные противогрибкового полисинового макролидного антибиотика амфотерицина В и проведен анализ связей структура - мембранный

активность – гематотоксичность –
противогрибковая активность.

В рамках исследования фармакодинамики антибиотиков и селекции резистентных к ним микроорганизмов при моделировании *in vitro* клинических режимов антибиотикотерапии будет продолжено изучение эффективности цефларолина в отношении золотистого стафилококка при различных режимах его дозирования. Будет проведено изучение кинетики гибели метициллинрезистентных штаммов микроорганизма в динамической системе, моделирующей фармакокинетические профили препарата при его многократном введении в виде инъекций или инфузий различной продолжительности в широком диапазоне доз.

Олсуфьева Евгения Николаевна
Фирсов Александр Алексеевич
Коршун Владимир Аркадьевич
Краснопольская Лариса Михайловна
Лапчинская Ольда Анастасьевна
Тренин Алексей Сергеевич
Ефременкова Ольга Владимировна
Терехова Лариса Петровна

В 2019 году будет выделено не 1400 культур различных таксонов актинобактерий из разных природных мест обитания и проведена их предварительная таксономическая идентификация. На основании таксономического положения и антагонистического спектра действия изученных культур будет проведен отбор перспективных штаммов для изыскания производителей антибиотиков. Будет проведена оценка

филогенетического разнообразия выделенных редких культур актинобактерий на основании сиквенс-анализа нуклеотидных последовательностей генов 16S рРНК. Будет продолжена работа по оценке выживаемости и сохранению свойств штаммов-микроорганизмов коллекции ФГБНУ «НИИНА» при длительном хранении.

Будет продолжен поиск, выделение и

экспериментальное изучение биологически

активных вторичных микробных метаболитов.

Планируется работа с новыми свежевыделенными из почвы микробными культурами актиномицетов, а также с коллекционными штаммами актиномицетов и высших базидиальных грибов.

Будет проведено выделение и тестирование

биологических свойств выявленных метаболитов.

Планируется отбор соединений, обладающих антибиотической или противоопухолевой

активностью, среди препаратов, получаемых в ФГБНУ «НИИНА» путем химической

трансформации или полного химического синтеза.

Будет проводиться отбор продуцентов антибиотиков на основе разработанной схемы,

основанной на резистентных тест-штаммах. Будет наработан материал для определения токсичности новых антибиотиков *in vivo*. Проведена паспортизация продуцентов антибиотиков,

проведена их закладка на длительное хранение в коллекцию ФГБНУ «НИИНА».

Планируется разработка биотехнологических параметров для лабораторного культивирования активного мутантного пролуцента оригинального лигнокарбонатного антибиотика, разрабатываемого в ФГБНУ «НИИНА». Будет

проведена стабилизующая селекция полученного ранее продуцента тобрамицина как промышленной основы антибиотика стратегического резерва в лечении различных бактериальных инфекций, в том числе раневых.

Будет полонен атлас электронных

микрофотографий пеллет лекарственных базидиомицетов. Планируется получить

экспериментальные партии биомассы

лекарственных базидиомицетов, выращенной в условиях воздействия физических и химических стрессорных факторов. Будет охарактеризована антиоксидантная активность полисахаридов с противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами. Будет начато изучение зависимости образования индивидуальных полисахаридов из числа ксиломаннана, фукогалактана, ? - и ?-глюканов от условий культивирования

продуцента. Будут охарактеризованы

водорастворимые эндополисахариды *G. lucidum* по моносахаридному составу, размеру, наличию боковых ветвей, тройной спиральной структуры. Планируется разработка новых лабораторных протоколов выделения антибиотиков,

включающих оптимальную экстракцию и концентрирование. Будет проведен подбор

условий экстракции и выделения L-агариновой кислоты из мицелия 4 штаммов - продуцентов гриба *Fomitopsis officinalis*. Будет проведена оценка противогуберкулезной активности (на резистентных микобактериях *Mycobacterium tuberculosis*) и antimикотической активности агарициновой кислоты в отношении клинических штаммов дрожжевых и мицелиальных грибов. Планируется получение в препаративных

количествах пептидов грибного происхождения, обладающих морфогенной активностью и повышающих иммунитет растений. Планируется завершить структурную характеристику ряда антибактериальных и антифунигальных соединений, продуцируемых штаммом 231. Для новых объектов, найденных в рамках скрининга, будут изучены структурные особенности с целью установления корреляций структура-активность. Для липогликопептидного антибиотического комплекса планируется установление структуры и свойств минорных компонентов, характеристика биологических свойств антибиотического комплекса в целом.

В 2019 году планируется продолжение работы по синтезу и изучению свойств новых полусинтетических производных сложных полифункциональных антибиотиков группы гликолептидов, амфотерицина В (AmB), оливомицина А и др. Будут разработаны новые методы модификации, получены и изучены свойства новых производных этих антибиотиков, а также гибридных или комплексных антибиотиков на их основе.

С целью изучения процессов развития резистентности стафилококков к цефтаролину и возможностей предотвращения селекции устойчивых мутантов в процессе антибиотикотерапии будет проведено изучение кинетики гибели резистентных к цефтаролину субпопуляций штаммов золотистого стафилококка в динамической системе, моделирующей фармакокинетические профили препарата при его многократном введении в широком диапазоне доз. Результаты, полученные в 2019 г., позволят

оценить применимость теории существования «окна селекции мутантов» для цефтаролина и S. agueus, а также прогнозировать «антимутантные» концентрации антибиотика по отношению к стафилококкам.

Олсуфьева Евгения Николаевна
Фирсов Александр Алексеевич
Коршун Владимир Аркадьевич
Краснотольская Лариса Михайловна
Лапчинская Ольга Анастасьевна
Тренин Алексей Сергеевич
Ефременкова Ольга Владимировна
Терехова Лариса Петровна

90. Разработка теоретических вопросов канцерогенеза, вирусологии, иммунологии, биологии и биохимии опухолей (М06;01).	2 054.80	-	-	
123. Разработка нового поколения противовирусных, антибактериальных и противогрибковых лекарственных препаратов (М10;06).				
"ЗОП Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий" (№ 0531-2016-0001)				
Итого	53 951.00	51 558.70	51 334.20	



Директор

Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе"

A.A. Firssov