**Сведения о результатах фундаментальных научных исследований в 2017 году по направлениям исследований в рамках Программы государственных академий наук на 2013-2020 годы (Российская академия наук).**

***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение***

***«Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» (531)***

|  |  |
| --- | --- |
| Номер и наименование направления фундаментальных исследований | Полученные результаты  (в привязке к ожидаемым результатам по Программе) |
| VIII. Медицинские науки | |
| 83. Разработка новых оригинальных лекарственных средств, в том числе по перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов | **Будет проведена доклиническая оценка безопасности и противоопухолевой активности пероральной лекарственной формы нового противоопухолевого препарата из класса антрафурандион-3-карбоксамида ЛХТА-2034 и нового производного оливомицина – противоопухолевого препарата Оливамид.**  Изучена субхроническая токсичность прототипа пероральной лекарственной формы Антрафурана (ЛХТА-2034) при 15-кратном ежедневном введении в переносимых и токсических дозах. Показано, что препарат не вызывает изменений в состоянии и поведении животных. При курсовом введении в переносимой дозе изменения структуры внутренних органов животных обратимы. На модели ксенографтов рака молочной железы человека T47D показана высокая противоопухолевая пероральной лекарственной формы Антрафурана. В хроническом эксперименте на крысах и кроликах изучена кумуляция и обратимость токсического действия лекарственной формы препаратаОливамид, выявлена зависимость степени функциональных и морфологических изменений от величины применённой дозы. Подготовлены документы для регистрации Оливамида и получения разрешения на проведение клинических испытаний. |
| 90. Разработка теоретических вопросов канцерогенеза, вирусологии, иммунологии, биологии и биохимии опухолей | **Будут получены данные о действии антрафурандионов на опухолевые клетки. Будет получен ряд новых аналогов ЛХТА-2034, исследованы их биологические свойства и данные о связи структура - активность.**  Продолжены исследования механизма действия ранее полученных антрафуран-3-карбоксамидов. Показано, что соединения этого ряда индуцируют p53-независимый апоптоз опухолевых клеток, а их проапоптотическая активность коррелирует со способностью генерировать реактивные формы кислорода. Разработаны методы синтеза исходных соединений для получения производных 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-3- и 4,11-дигидроксинафто[2,3-*b*]индол-3-карбоновых кислот. В ряду гетероарен-2-карбоксамидов синтезирована серия новых соединений, в 10-50 раз более активных, чем соответствующие фурановые аналоги.  **Будет получена серия новых лигандов G-квадруплексных структур нуклеиновых кислот на основе гетаренантрацендионов и пиридопорфиринов.** В ходе поисков лигандов G-квадруплексов было найдено, что лиганд ЛХTA-2036 обладает высокой аффинностью к G-квадруплексам РНК. Показано, что ЛХTA-2036 дозозависимо подавляет трансляцию мРНК онкогена *KRAS* и синтез его продукта в опухолевых клетках, в субмикромолярных концентрациях вызывает активацию каспазы 3, приводящую к расщеплению PARP и индукции апоптоза.  **Будет получена серия патентоспособных полусинтетических производных гелиомицина, исследована их биологическая активность и отобрано соединение-кандидат для углубленных доклинических испытаний. Будут разработаны новые методологии синтеза биологически активных гетероциклических соединений.**  В ряду производных антибиотика гелиомицина показано, что введение аминометильного заместителя в 4-положение антибиотика повышает связывание с дуплексом ДНК, причем, при наличии дополнительной аминогруппы в боковой цепи константа связывания с ДНК возрастает на два порядка. Данные о связывании производных гелиомицина коррелируют со способностью соединений ингибировать топоизомеразу 1, а антипролиферативная активность коррелирует со способностью генерировать активные формы кислорода. Разработаны методы получения O-метильных производных гелиомицина. Найдено новое перспективное направление трансформации антибиотика.  **Будет синтезирована серия новых производных хиноксалин-1,4-диоксида и их аналогов, отобрано соединение-кандидат для углубленных доклинических испытаний.**  Получена серия новых производных 1,4-диоксида хиноксалин-2-карбонитрила. Антипролиферативная активность синтезированных соединений в 3-40 раз превосходит препарат сравнения тирапазамин. Показано, что введение атомов галогенов приводит к повышению цитотоксичности 1,4-диоксида хиноксалина. Высокая цитотоксическая активность новых соединений в условиях гипоксии связана с блокированием мишени – гипоксия-индуцируемого фактора 1α HIF1α.  **Будет получена серия потенциальных противоопухолевых препаратов на основе производных индолилмалеимидов, аналогов природного антибиотика стауроспорина.**  Синтезировано более 50 новых соединений класса трииндолилметилиев. Некоторые производные показали резкое снижение цитотоксичности в отношении нормальных клеток человека при сохранении активности в отношении бактерий. Отобрано два вещества, имеющих высокий противоопухолевый потенциал. Разработан эффективный метод синтеза ключевого соединения, необходимого для получения ингибитора протеинкиназы ПИМ-1. |
| 123. Разработка нового поколения противовирусных, антибактериальных и противогрибковых лекарственных препаратов | **Будет выделено около 1500 штаммов актинобактерий разных таксонов, оценено филогенетическое разнообразие эндосимбионтов растений средней полосы России, изучены их антагонистические свойства в отношении набора тест-организмов и отобраны штаммы, перспективные для изыскания антибиотиков.**  Из почвенных образцов было выделено около 1500 штаммов актиномицетов. Проводилось также выделение эндофитных микроорганизмов из ягодных культур растений. Проведена предварительная таксономическая идентификация выделенных культур. Изучена антагонистическая активность в отношении тест-микроорганизмов, включающих грамположительные, в том числе MRSA, грамотрицательные бактерии и дрожжи. Отобрано 87 штаммов, перспективных для изыскания антибиотиков.  **Будут получены 4-5 биологически активных соединений, перспективных для дальнейшей разработки гиполипидемических, противогрибковых и противоопухолевых лекарственных средств.**  Изучена противогрибковая активность основных компонентов антибиотического комплекса штамма **18/11** – антибиотиков астолидов А и В. Показана их высокая активность в отношении клинических изолятов дрожжевых культур*.* При изучении антибиотического комплекса штамма *Streptomyces roseoflavus aria* – продуцента противогрибкового антибиотика ирумамицина, выявлены новые антибиотики IRUMA-C2 и IRUMA-C3.  **Будут выделены новые антибиотики, эффективные в отношении резистентных форм патогенных бактерий, пополнена коллекция штаммов – продуцентов антибиотиков, преодолевающих устойчивость к антибиотикам.**  Изучено 106 микроорганизмов, выделенных из природной среды, и 16 штаммов из коллекции продуцентов антибиотиков ФГБНУ «НИИНА». Получен патент на штамм *Bacillus pumilus* INA 01087 - продуцент антибиотика амикумацина А. Продолжена работа по скринингу синтезированных соединений нуклеозидной природы. Выявлено 2 высокоактивных оригинальных соединения.  **Будут продолжены комплексные исследования биологически активных соединений лекарственных базидиальных грибов и разработка эффективных биотехнологий их получения.**  Проведен скрининг штаммов базидиальных грибов – продуцентов антиоксидантов. Отобраны активные продуценты метаболитов с хелатирующей и антирадикальной активностью. Совместно с кафедрой фитотерапии РУДН разработан состав БАД «Чаголен». Выявлено его ингибирующее действие в отношении вирусов гриппа H7N1 и ECHO 6.  **Будет охарактеризован штамм-актиномицет природного деривата противобактериального гликопептидного антибиотика ванкомицина. Будут разработаны технологические параметры лабораторного культивирования мутантного штамма актиномицета, образующего новый антибактериальный липогликопептидный антибиотик.**  Обнаружено, что мутанты промышленного продуцента эремомицина синтезируют новые природные метаболиты, в том числе соединения негликопептидного строения с выраженным противогрибковым или антибактериальным действием. Повышена биосинтетическая активность штамма-продуцента липогликопептидного антибиотика ИНА 5812. Установлены абсолютные конфигурации 80% аминокислот липогликопептидного антибиотика 5812. Установлена структура и спектр биологической активности антибиотика кристалломицина, открытого в ФГБНУ «НИИНА».  **Будут синтезированы новые полусинтетические производные сложных полифункциональных антибиотиков, проведена оценка антибактериальной активности и отобраны соединения-лидеры.**  Получено и изучено 16 новых полусинтетических производных антибиотиков разных классов, обладающих антимикробной и/или противоопухолевой активностью. Среди новых полусинтетических аналогов отечественного антибиотика эремомицина обнаружены соединения, высокоактивные в отношении клинических изолятов грамположительных бактерий, устойчивых к ванкомицину.  **Будет проведена оценка противогрибковой активности новых полиеновых антибиотиков группы амфотерицина.**  Изучен механизм противогрибкового действия бензоксаборол-замещенных производных амфотерицина B. Показана избирательность действия многих производных AmB на мембраны, содержащие эргостерин. Получены новые производные кларитромицина с высокой антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий.  **Планируется изучение селекции мутантов золотистого стафилококка, резистентных к цефалоспоринам IV поколения, при клинических режимах дозирования, моделируемых in vitro, что позволит разработать режимы антибиотикотерапии, минимизирующие риск развития резистентности патогенных бактерий.**  Проведено изучение фармакодинамики линезолида по отношению к *E. faecium* в динамической системе *in vitro* в диапазоне концентраций антибиотика. Установлено, что линезолид оказывает бактериостатическое действиена *E. faecium*. При значении AUC/МIC, соответствующем терапевтической и субтерапевтическим дозам, наблюдалось стабильное снижение численности общей популяции микробов без выраженного вторичного роста. Роста мутантов, устойчивых к линезолиду в концентрации 4×МПК, не наблюдали ни в одном эксперименте. Обогащение популяции *E. faecium* мутантами, устойчивыми к линезолиду в концентрации 2×МПК, происходило только при значениях AUC/МIC = 15 и 30 ч. Таким образом, для изученного штамма микроорганизма «анти-мутантное» значение AUC/МIC для линезолида значительно меньше, чем достижимое при стандартном режиме применения его в клинике. |

Врио директора ФГБНУ «НИИНА»

д.х.н., профессор РАН \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Щекотихин А.Е.