|  |  |
| --- | --- |
| Номер и наименование направления фундаментальных исследований  (по Программе ПФИ) | Полученные результаты |
| 83. Разработка новых оригинальных лекарственных средств, в том числе по перечню жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов | Проведеносравнительноеизучение специфической активности и токсичности новых оригинальных мультитаргетных противоопухолевых препаратов ЛХТА-1972,ЛХТА-2034, ЛХТА-1869 и ЛХТА-1975 в лекарственной форме для перорального введения. На мышах определены дозы, характеризующие их токсичность. Показано, что лекарственная форма соединения ЛХТА-1975 обладает противоопухолевой активностью в отношении широкого спектра перевиваемых опухолей мышей (лимфолейкоз Р 388, меланома В-16, аденокарцинома молочной железы АК 755). ЛХТА- 1972 показал значимый воспроизводимый противоопухолевый эффект (УПЖ=51-160%) при ежедневном 5-кратном пероральном введении в более широком диапазоне доз по сравнению с ЛХТА-2034.  Проведено доклиническое изучение токсичности противоопухолевого препарата Оливамид. Определены дозы, характеризующие токсичность субстанции и готовой лекарственной формы Оливамида на мышах и крысах. Изучена кумуляция препарата на крысах. Показано, что препарат обладает кумулятивными свойствами, не обладает аллергизирующей и анафилактогенной активностью, не вызывает конъюнктивального эффекта и псевдоаллергических реакций, не влияет на основные звенья иммунитета.  Проведено доклиническое изучение токсичности нового оригинального средства для профилактики тромбозов - синтетическогоаптамера RA-361(Тромбаптаниб пэгиллированный). Изучена острая токсичность на мышах и крысах. Показано, что при введении максимально возможных объёмов препарата в максимально возможной концентрации гибели животных достигнуть не удаётся. Показано, что препарат кумулятивной активностью не обладает. При изучении хронической токсичности на крысах и кроликах гематологические и биохимические показатели сыворотки крови во всех подопытных группах не отличались от контроля. Токсического действия на сердечно-сосудистую и мочевыделительную систему не выявлено. Изучение патологических изменений внутренних органов крыс и кроликов, возникающих под действием аптамера, показало, что препарат, независимо от пола животных, вызывает повреждения тканей печени, почек, легких, селезенки, лимфоузлов, желудка, двенадцатиперстной и подвздошной кишки. Изменения структуры внутренних органов животных, возникающие под действием препарата, зависят от величины примененной дозы и являются обратимыми. |
| 90. Разработка теоретических вопросов канцерогенеза, вирусологии, иммунологии, биологии и биохимии опухолей | Проведено тестирование специфической активности и токсичности трех отобранных прототипов лекарственных форм противоопухолевого препарата Антрафурана (ЛХТА-2034) для перорального введения. Показано, что разработанные композиции препарата для капсул обладают достоверной высокой противоопухолевой активностью in vivo на моделях лимфолейкоза P388 и карциномы легкого LLC. Изучена фармакокинетика пероральной формы Антрафурана на кроликах и крысах. Показано, что Антрафуран в форме лекарственной композиции всасывается быстрее и дает более высокую максимальную концентрацию в крови по сравнению с субстанцией. Установлено, что Антрафуран эффективно преодолевает гематоэнцефалический барьер: значение тканевой доступности Антрафурана в головном мозге составляет около 70%.  Разработаны схемы синтеза 4,11-диаминоаналогов антрафуран-3-карбоксамида ЛХТА-2034, а также производных антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамида. Показано, что перемещение фармакофорной группы из положения 3 в положение 2 приводит к появлению селективной цитотоксичности для клеток лейкозов.  Обнаружено, что антратиофендион с терминальными аминогруппами (ЛХТА-1502), обладает высокой аффинностью к G-квадруплексам и хорошо проникает в опухолевые клетки.  Разработан метод модификации антибиотика гелиомицина, основанный на реакции Манниха, с помощью которого получен ряд водорастворимы производных, ингибирующих пролиферацию опухолевых клеток, включая резистентные линии.  Получена серия цитотоксических производных хиноксалин-1,4-диоксида, высокоактивных в отношении клеток опухолей, находящихся в условиях гипоксии.  Синтезирована серия новых производных трииндолилметилия, включая ряд гибридных структур с бис(индолил)малеинимидами – ингибиторами протеинкиназ. Показано, что коньгирование двух фармакофоров приводит к снижению цитотоксичности и к росту антибактериальной активности. Установлено, что соединения этого типа практически не связываются с ДНК, а их константы связывания с альбуминами коррелируют с антибактериальной активностью.  Разработаны методы химического синтеза ингибиторов протеинкиназ нового типа – аналогов известных ингибиторов класса бис(индол-3-ил)малеимидов, производных гетероарилантрахинонов, а также производных гликопептидных антибиотиков. Получены данные, подтверждающие перспективность этих классов химических соединений как ингибиторов протеинкиназ, а, следовательно, и как потенциальных лекарственных препаратов. Получены низкотоксичные производные, способные предотвращать становление множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток под действием препаратов, применяемых в химиотерапии опухолей. |
| 123. Разработка нового поколения противовирусных, антибактериальных и противогрибковых лекарственных препаратов | Из различных экосистем выделено около 2500 культур актиномицетов, изучена антибиотическая активность всех выделенных культур в отношении набора тест-организмов, включая MRSA, грамотрицательных бактерий и дрожжей. На основании таксономических признаков и антибиотических свойств отобраны культуры, перспективные для дальнейших исследований, и проведена их таксономическая идентификация. Изучено влияние биогенных аминов – адреналина и гетероауксина на индукцию антибиотикообразования редкими культурами актиномицетов. Установлено, что внесение биогенных аминов в питательную среду приводит к синтезу антибиотиков у ряда ранее неактивных культур редких родов актиномицетов. Продолжена работа по поддержанию коллекции микроорганизмов ФГБНУ «НИИНА».  Проведено изучение антибиотического комплекса ранее выделенного штамма актиномицетов**,** образующего микробные метаболиты - ингибиторы биосинтеза стеролов (ИБС). Установлена химическая структура двух компонентов, обладающих наибольшей противогрибковой активностью. Оба соединения являются новыми оригинальными антибиотиками и определены, как вещества, обладающие редкой комбинацией макролидного кольца и нафтохинонового агликона. Изучение серии производных 3-(N-аминоарил)малеимида, полученных в ФГБНУ «НИИНА» путем полного химического синтеза, показало их высокую антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий, дрожжей *Candida albicans*  и грибов *Aspergillus niger*. Наибольшую биологическую активность проявили 3-бромо-4-тиоарильные и 3,4-бистиоарильное производные, относящиеся к новому типу химических соединений, перспективных для дальнейшей разработки.  Из 86 плодовых тел грибов выделено 93 штамма бактерий-эндобионтов, среди которых 84,9% образуют антибиотические вещества в условиях глубинного культивирования. Исследована антимикробная активность всех выделенных бактериальных эндобионтов, 16 из них были оценены в качестве наиболее перспективных продуцентов антибиотиков, преодолевающих резистентность болезнетворных бактерий. Изучено 52 штамма актиномицетов, из них 32 штамма синтезировали антибиотики при глубинном культивировании на различных полноценных питательных средах. 28 штаммов подавляли рост MRSA и 9 были эффективны в отношении VR тест-штамма.  Продолжено изучение амикумацина. Установлено, что амикумацин А активен в отношении большинства грамположительных бактерий, в том числе MRSA, VR и *Mycobacterium smegmatis*, а также некоторых грамотрицательных бактерий и грибов, включая устойчивые штаммы *C. krusei* и *C. neoformis*.  Показано, что антибиотические соединения штамма *Bacillus subtilis* (основа лекарственного препарата пробиотика споробактерина) способны преодолевать лекарственную устойчивость микроорганизмов.  Продолжено исследование 193 экспериментальных образцов культуральной жидкости новых природных штаммов-продуцентов антибиотиков, воздействующих на синтез белка. Выявлено три штамма, продуцирующих антибиотики, ингибирующие трансляцию на рибосоме.  Проведена селекционная и биотехнологическая работа с полученным ранее активным мутантным продуцентом по увеличению накопления в культуральной жидкости оригинального липогликопептидного антибактериального антибиотика. В лабораторных условиях наработаны объёмы культуральной жидкости для химического выделения и анализа нового природного соединения. Закончена селекция мутантного штамма – продуцента природного деривата ванкомицина. Проведён стабилизирующий отбор по признаку антибиотикообразования промышленных продуцентов противобактериальных антибиотиков, разработанных в ФГБНУ «НИИНА» в предыдущие годы – эремомицина, ристомицина и тобрамицина, пригодных для промышленного производства этих антибиотиков.  Установлено таксономическое положение культур, поступивших в коллекцию как штаммы *Ganoderma lucidum* и показавших способность к образованию противоопухолевых полисахаридов*.* Выявлены штаммы *G.lucidum, G.resinaceum*. Нуклеотидные последовательности исследованных штаммов депонированы в GenBank NCBI. С применением методов сканирующей электронной микроскопии выявлены три морфологических типа пеллет, образуемых штаммами рода Ganoderma в погруженной культуре, впервые установлены общие черты их структурной организации. Впервые обнаружены микроморфологические структуры мицелия *G.lucidum*, образующиеся только в условиях солевого стресса. Получены экспериментальные партии препаратов щелочерастворимых полисахаридов ксиломаннана КМGl-1 и α-глюкана, а также препаратов водорастворимых полисахаридов *Grifola frondosa, Flammulina velutipes* для дальнейших физико-химических и медико-биологических исследований. Совместно с Фондом модернизации и развития технологий продолжены доклинические испытания препарата ксиломаннан. Совместно с ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» показано, что препарат ксиломаннан индуцирует образование ФНО-α, интерлейкинов 1 и 10. Разработаны лабораторные способы погруженного культивирования *Lentinus edodes* и *Flammulina velutipes*, эффективные для получения ингибиторов биосинтеза стеролов. Получен препарат-сырец антибиотика лентинамицина В.  В рамках работ по выделению и изучению физико-химических свойств новых антимикробных и противоопухолевых антибиотиков микробного происхождения улучшена методика выделения для гликолипопептидного антибиотического комплекса, расшифрована структура индивидуального компонента, выделен второй индивидуальный компонент, а также осуществлено фракционирование с масс-спектрометрической характеристикой компонентов смеси. Проведен гидролиз концентрата липогликопепетидного антибиотического комплекса, выделен флуорофор – 4′-хлоркинуренин. Структура подтверждена встречным синтезом, охарактеризована флуоресценция аминокислоты. Наработан и передан на ЯМР-исследование антифунгиальный антибиотик «ирумамицинового типа», продуцируемый штаммом-продуцентом гликолипопептидного антибиотического комплекса. Установлен спектр активности и структура нафтохинонового антифунгиального антибиотика. В результате скрининга штаммов-продуцентов найден ряд перспективных продуцентов антибиотиков-пептаиболов. На основании данных масс-спектров и спектров ЯМР установлена предположительная структура рибосомально-активных антибиотиков – изомеров пристиномицина.  Продолжена работа по синтезу и изучению новых полусинтетических аналогов сложных полифункциональных антибиотиков, обладающих антимикробной и/или противоопухолевой активностью. Получено и изучено 20 полусинтетических производных антибиотиков разных классов гликопептидов, оливомицина А, а также макролидов амфотерицина В и олигомицина А. Среди новых полусинтетических производных отечественного антибиотика эремомицина обнаружено пять соединений, высокоактивных в отношении резистентных штаммов грамположительных бактерий, устойчивых к ванкомицину. С использованием полусинтетического карбоксамидного производного эремомицина получены принципиально новые результаты, необходимые для построения молекулярной модели взаимодействия гликопептидного антибиотика с мишенью. Разработан препаративный метод выделения оливомицина А из сырца – смеси оливомицина А и его биопредшественников. Получено новое производное олигомицина А, не уступающее по активности исходному антибиотику.  С целью изучения процессов развития резистентности стафилококков к линезолиду и возможностей предотвращения селекции резистентных мутантов в процессе антибиотикотерапии, в динамической системе было проведено изучение его фармакодинамики в широком диапазоне концентраций антибиотика по отношению к 3 штаммам микроорганизмов, обогащенным предварительно выращенными для каждого штамма устойчивыми к антибиотику мутантами. В результате изучения фармакодинамики антибиотиков по отношению к резистентным субпопуляциям микроорганизмов были выработаны общие подходы к методологии проведения подобных исследований. Был выбран параметр, позволяющий прогнозировать возможность развития резистентности, и выработаны критерии оценки его «анти-мутантных» значений. |