

*Посвящается памяти директора ГУ НИИ
по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН,
чл.-кор. РАМН, профессора Ю. В. Дудника (1938–2003)*

Е. Н. Олсуфьева, М. Н. Преображенская

**АНТИБИОТИКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ В НИИ ПО ИЗЫСКАНИЮ НОВЫХ
АНТИБИОТИКОВ им. Г. Ф. ГАУЗЕ РАМН**

(К 50-ЛЕТИЮ ИНСТИТУТА)

(ОБЗОР)

Обобщены основные достижения НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе РАМН за 50 лет. Представлены структуры антибиотиков и родственных соединений, открытых в Институте, важных для медицинской практики и (или) представляющих теоретический интерес как новые соединения с высокой биологической активностью.

Ключевые слова: антибиотики, кислород-, азот- и серосодержащие гетероциклические антибиотики, макроциклические пептиды; антибактериальная активность, антипролиферативная активность, противовирусная активность, гипополипидемическая активность, химическая модификация.

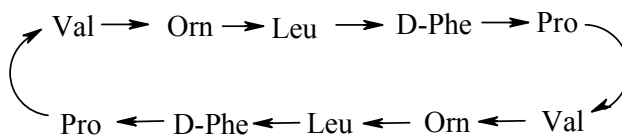
Институт по изысканию новых антибиотиков был создан в 1953 г. на базе Лаборатории антибиотиков АМН СССР, организатором которой был академик АМН СССР, профессор Г. Ф. Гаузе, один из пионеров в области изучения антибиотиков. Г. Ф. Гаузе постулировал, что антибиотики – это химическое оружие, которое используют микроорганизмы в борьбе за существование. Выделение из микроорганизмов великого множества необычайно разнообразных химических структур с различным антимикробным действием подтвердило этот постулат.

В результате огромной работы в Институте были впервые получены и охарактеризованы сотни новых природных антибиотиков. Хотя все природные антибиотики были выделены из оригинальных штаммов-продуцентов, структура многих соединений оказалась идентичной уже известным. Однако были открыты и ранее неизвестные соединения, строение многих из которых было расшифровано. Наиболее ценные антибактериальные или противоопухолевые антибиотики были внедрены в медицинскую практику благодаря созданию промышленных штаммов и рациональных методов выделения, пригодных для промышленного производства.

Традиционным направлением работ Института являются поиск и изучение антибиотиков и родственных соединений с противоопухолевым, антимикробным, иммуномодулирующим и гипополипидемическим действием. Важное место в создании новых биологически активных

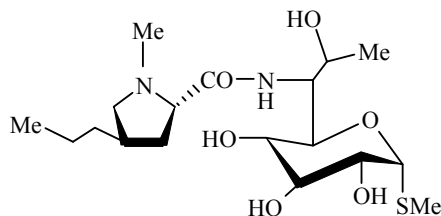
соединений занимают химическая модификация природных антибиотиков, а также синтез их аналогов. Многие антибиотики содержат в своей структуре самые различные гетероциклы, включая макроциклические пептиды. Ниже приведены структуры антибиотиков и родственных соединений, открытых за 50 лет в Институте.

1. Грамицидин С (С – "Советский", gramicidin S) – циклический декапептид **1**. Продуцент – *Bacillus brevis* var. *Gauze-Brazhnikova*. Первый отечественный антибиотик, был открыт в 1942 г. Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражниковой [1]. В 1944–1945 гг. было организовано производство грамицидина С и, благодаря его применению, на фронтах Второй мировой войны было спасено много жизней. Антибиотик широкого спектра действия, применяется наружно при лечении поверхностных нагноительных процессов. Антибиотик не потерял своего практического значения до настоящего времени [2].



1

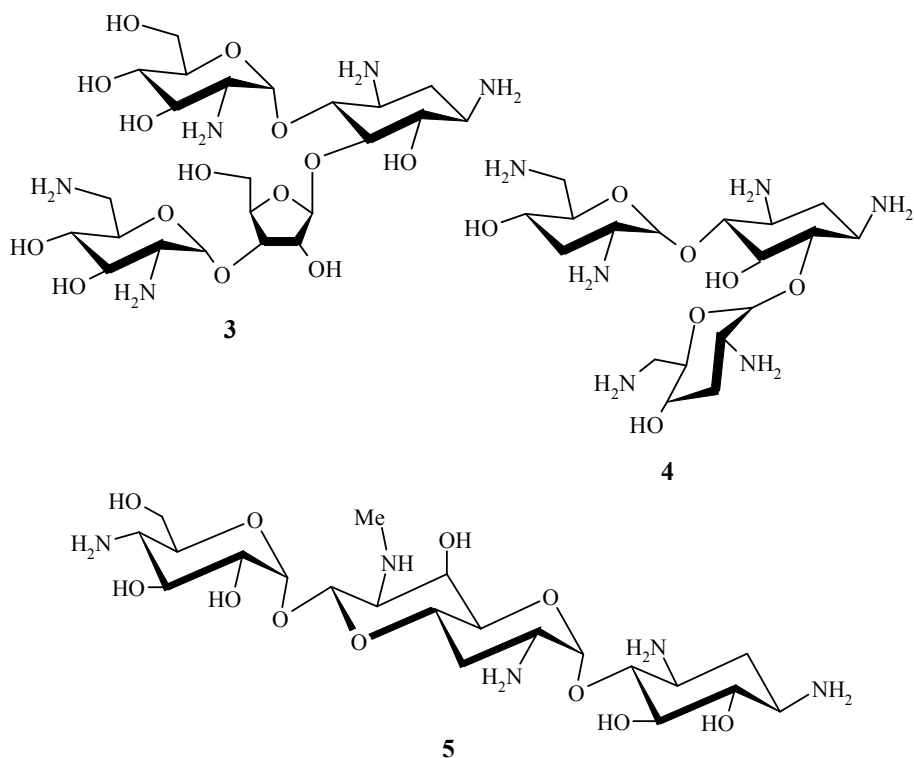
2. Линкомицин (lincomycin) **2** – аминосахар, ацилированный производным пролина, активен в отношении грамположительных бактерий [3]. Продуцент – *Streptomyces roseolus* ВКПМ-S1082*.



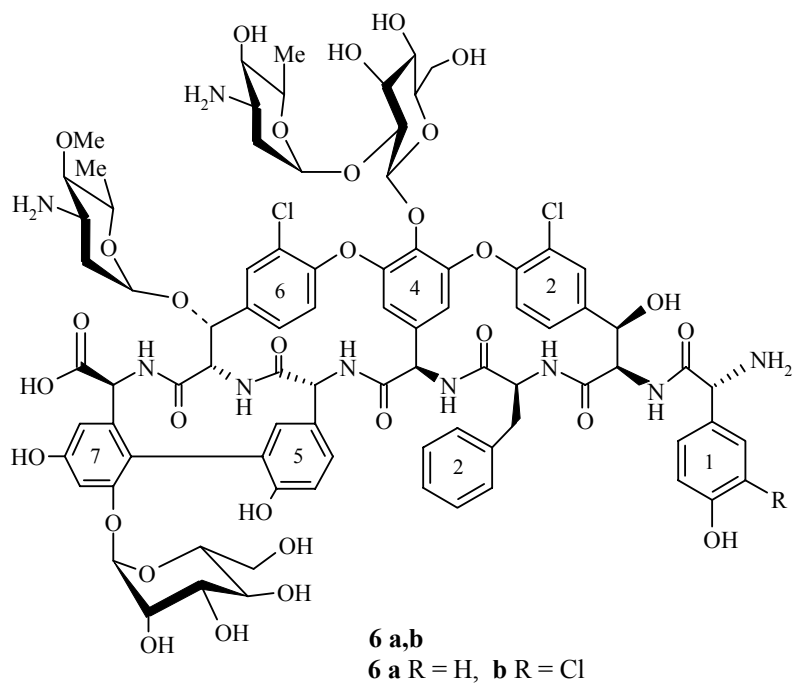
2

3. Мономицин А (monomycin) (паромомицин I) **3**, тобрамицин (tobramycin) **4**, апрамицин (apramycin) **5** – антибиотики-аминогликозиды (аминоциклитолы). Мономицин образует штамм *Actinomyces circulatus* var. *monomycini* [4]. Штамм *Streptoallteichus cremeus* subsp. *tobramycini* ВКПМ-S1084 продуцирует одновременно тобрамицин **4** и апрамицин **5**, который содержит необычный сахар – диаминооктозу [5]. Все антибиотики этой группы активны в отношении грамотрицательных бактерий. Тобрамицин – препарат широкого спектра действия, эффективно используется при лечении тяжелых, опасных для жизни инфекций. Апрамицин применяется в ветеринарии при лечении животных с общими и септическими инфекциями.

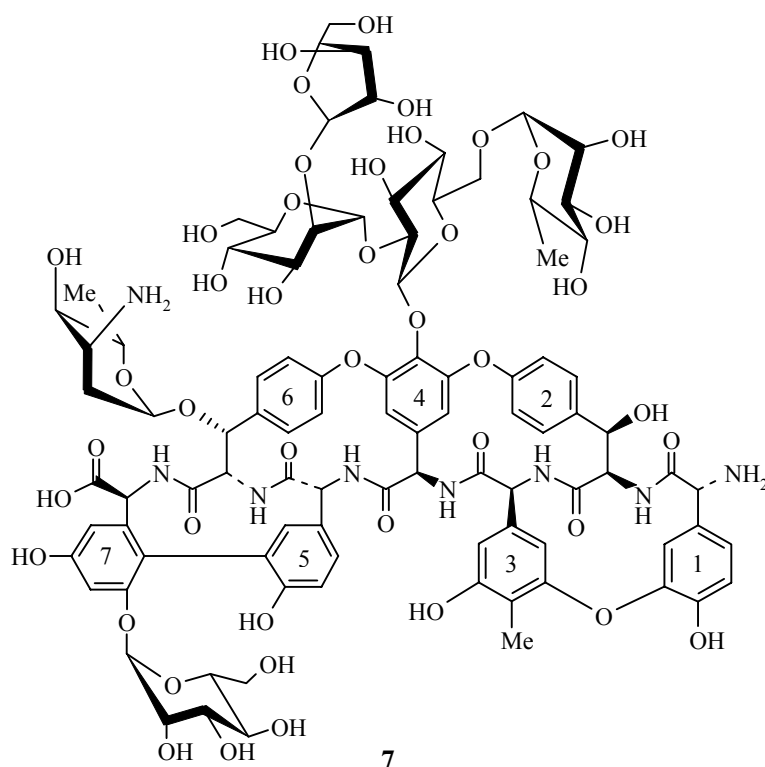
* ВКПМ – Всесоюзная коллекция промышленных микроорганизмов.



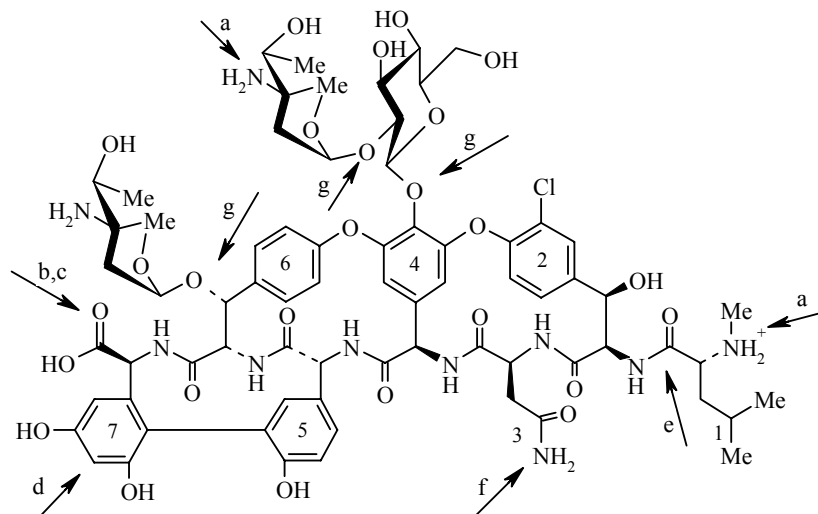
4. Актиноидины А и В (actinoidins A, B) **6a,b**, ристомисин (ristomycin A, ristocetin) **7** [6] и эремомисин (eremomycin) **8** – полициклические гликопептидные антибиотики группы ванкомицина, открытые в разные годы в Институте. Продуцентами **6a,b** и **7** являются, соответственно,



Nocardia actinoides и *Nocardia fructiferi* var. *ristomycini*. Эремомицин **8** обладает антибактериальной активностью, превышающей таковую ванкомицина в 3–8 раз в отношении грамположительных бактерий, включая метициллин-устойчивые стафилококки. Для эремомицина имеется высокоактивный штамм-продуцент *Amycolatopsis orientalis* subsp. *eremomycini* ВКПМ-S892, разработан опытно-промышленный регламент на его производство [7]. Основу полициклической структуры составляет гептапептидный скелет, содержащий ароматические кислоты, радикалы которых, связанные между собой, образуют дополнительно три макроцикла М(2-О-4), М(4-О-6), М(5-7) в случае актиноидина **6a,b** и эремомицина **8**. В структуре ристомицина **7** в дополнение к трем указанным макроциклам имеется еще четвертый макроцикл М(1-О-3) [8].

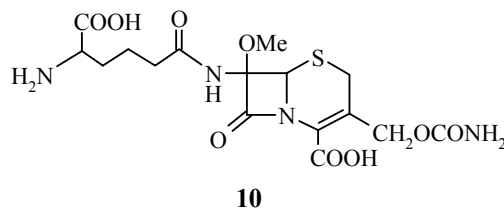
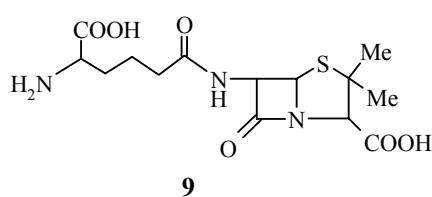


5. Основные направления селективной химической модификации эремомицина **8** показаны стрелками: алкилирование аминогрупп (а), амидирование и этерификация (b, c), аминотетилирование резорцинового кольца (d), отщепление аминокислотного остатка N-метиллейцина (1) и модификация гексапептидного кора (e), гидролиз амидогруппы бокового радикала остатка аспарагина (3) и его амидирование (f), последовательное отщепление сахарных остатков (g) и др. [9, 10]. Некоторые полусинтетические производные эремомицина активны в отношении гликопептид-устойчивых энтерококков и стафилококков. Для антибиотиков этой группы и полусинтетических аналогов, содержащих гидрофобные заместители, изучены механизмы действия [11]. Впервые обнаружена противовирусная активность гидрофобных производных этих антибиотиков [12].

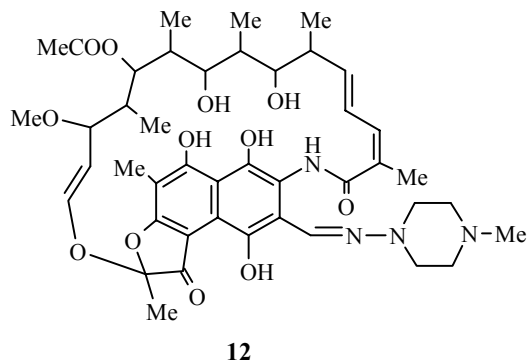
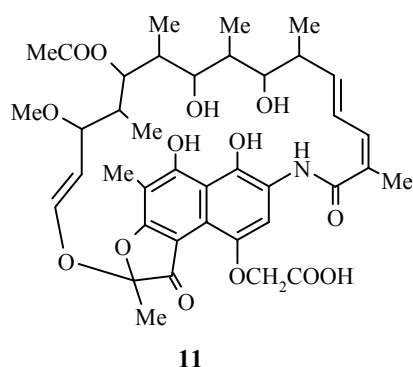


8

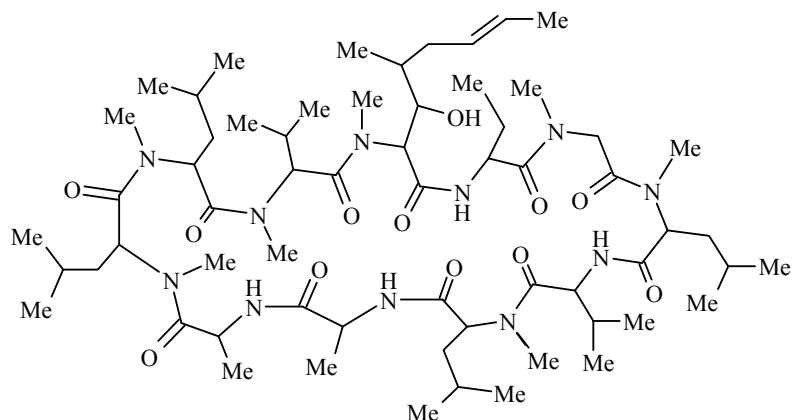
6. β -Лактамые антибиотики пенициллин N (penicillin N) **9** и цефамидин C (cephamycin C) **10** впервые выделены из редких родов актиномицетов – *Actinomyces* (*Streptomyces*) *cineorectus* [13] и *Streptomyces filipinensis* var. *cephamycini* var. nov. [14] соответственно.



7. Рифамицин В (rifamycin B) **11** – антибиотик из группы анзамицинов получен в Институте из оригинального высокопродуктивного штамма *Nocardia asiatica* sp. nov. 2739 [15]. Антибиотик **11** является исходным соединением для получения полусинтетического рифампицина (рифампина) **12** – одного из важнейших препаратов для лечения туберкулеза [16].



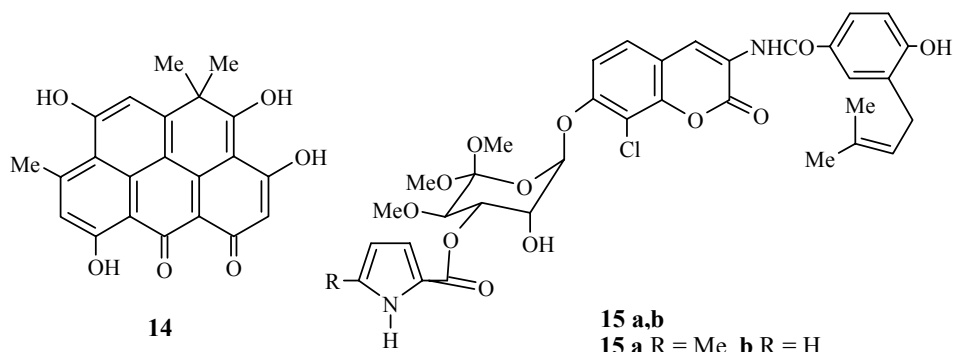
8. Циклоспорин А (cyclosporin А) **13** – циклический ундекапептид, выделен из оригинальной культуры гриба *Fusarium javanicum* var. *radicicola* [17]. Противогрибковый антибиотик с избирательным иммунодепрессивным действием, совершивший революцию в трансплантологии.



13

9. Гелиомицин (heliomycin) (резистомицин) **14** – полициклический антибиотик, продуцируется штаммом *Actinomyces flavochromogenes* var. *heliomycini* [18]. Обладает антибактериальной и противовирусной активностью, применяется наружно для лечения различных кожных заболеваний и ожогов.

10. Хлоробиоцин (chlorobiocin) **15a** и его новый 5-деметильный аналог **15b** из группы кумерогликозидов, содержащие две гетероциклические системы 3-амино-4,7-дигидрокси-8-хлоркумарин и пиррол-2-карбоновую кислоту [19], обладают антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий, включая метициллин-резистентные стафилококки.

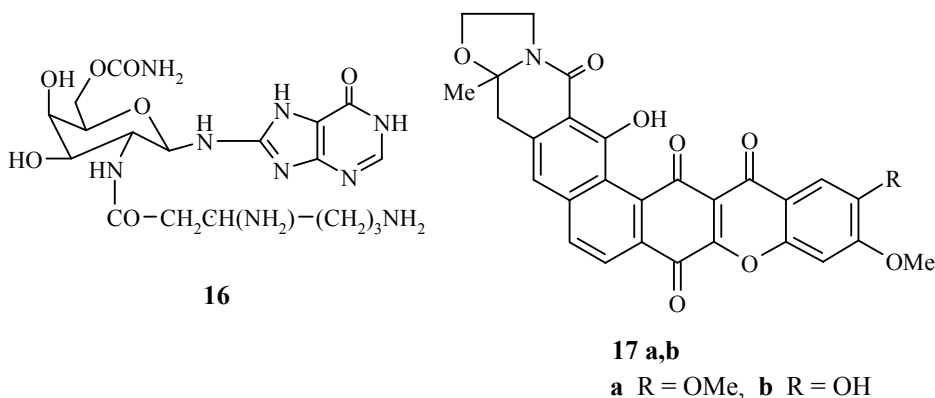


14

15 a,b
15 a R = Me, **b** R = H

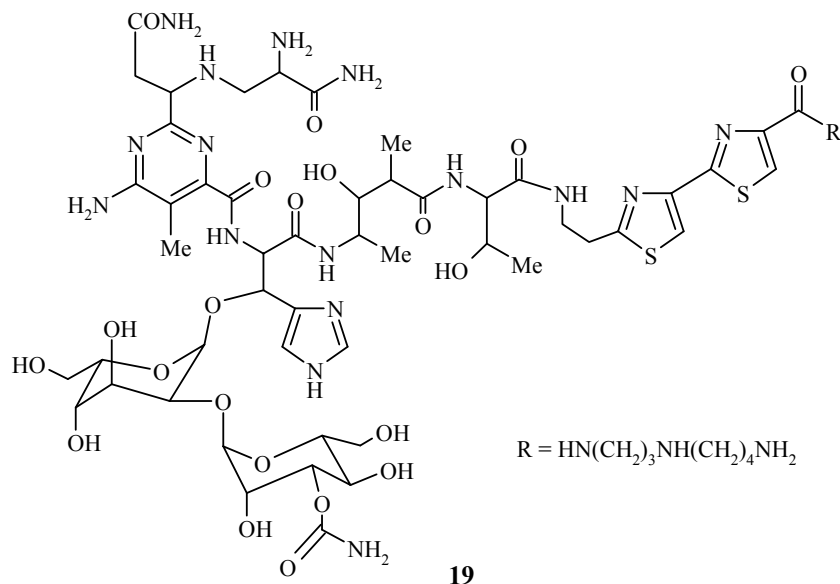
11. Стрептотрицин F (streptothricin F) **16** выделен из культуры *Streptomyces glaucus* 1136. Антибиотики этой группы имеют широкий спектр действия, активны в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Образование штаммом *S. glaucus* антибиотиков этой группы стрептотрицинов описано впервые [20].

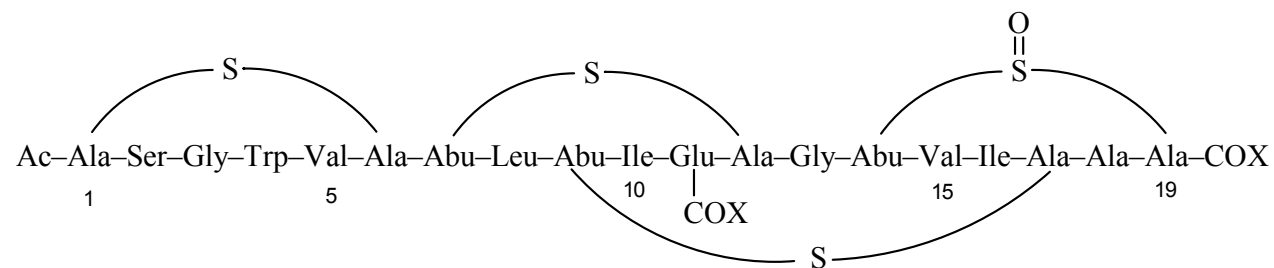
12. Цервиномицин A₂ (cervinomycin A₂) **17a** и его новый аналог 18-О-деметилцервиномицин A₂ **17b** были получены из мутанта неактивного дикого штамма *Amicolata autotrophica* 167 [21].



13. Новые антибактериальные антибиотики из группы лантибиотиков (lantibiotics) – А-3802-V-4 и А-3802-VI-7 **18a,b** (с. 1610) – выделены из штамма-продуцента *Actinoplanes brasiliensis* ИНА 3802. Антибиотики полипептиды, близкие по структуре актагардину, содержат в своей структуре серосодержащие аминокислоты лантионин (Ala-S-Ala), β-метиллантионин (Ala-S-Abu) и сульфоксид β-метиллантионина (Ala-SO-Abu), благодаря которым образуются 4 макроцикла (1-S-6), (7-S-12), (9-S-17) и (14-SO-19) [22]. Антибиотики обладают бактериостатическим действием в отношении грамположительных бактерий и перспективны в качестве консервантов продуктов питания.

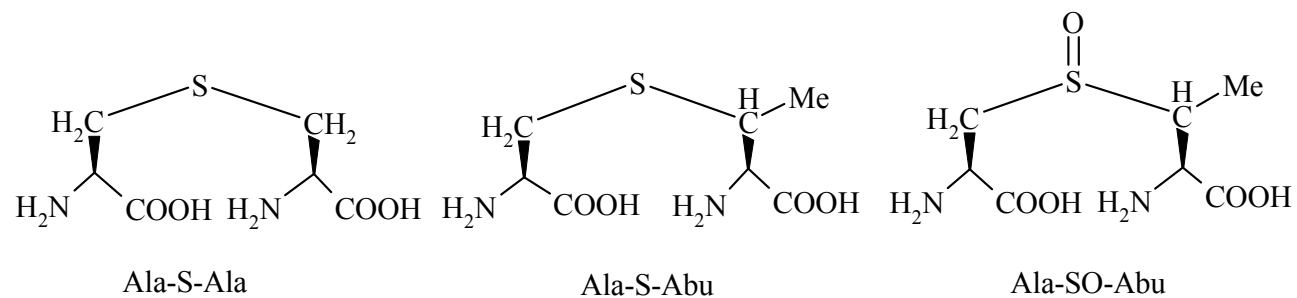
14. Блеомицетин (bleomicetin) (блеомицин А5) (bleomycin А5) – гликопептидный противоопухолевый антибиотик, содержит тиазолил-тиазольную группировку, фрагмент замещенного 1,3-пиримидина и





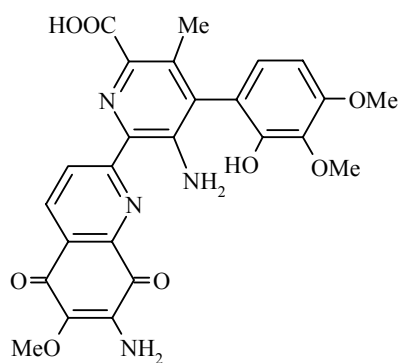
18 a,b

a X = OH (A-3802-V-4); **b** X = OMe (A-3802-VI-7)

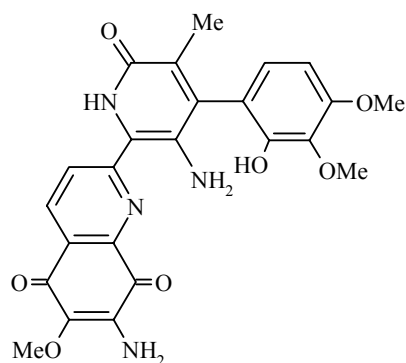


гидроксигистидин. Штамм *Streptomyces griseocarneus* subsp. *Bleomycini* ВКПМ S1086 продуцирует только один компонент (блеомицин А5) (**19**). В отличие от японского блеомицина, который состоит из комплекса блеомицинов А2, В2 и др., различающихся радикалом R, отечественный блеомицетин, при равном противоопухолевом действии в отношении различных видов плоскоклеточного рака (кожи, опухолей головы и шеи, полового члена и др., а также опухолевых плевритов), обладает меньшей токсичностью [23].

15. Брунеомицин (bruneomycin) (стрептонигрин) – замещенный хиноксалинхинон **20a**. Штамм-продуцент – *Streptomyces albus* subsp. *bruneomycini*. Применялся в клиниках СССР для лечения лимфогранулематоза, лимфо- и ретикулосарком, и др. опухолей [24. – С. 67]. Обладает также антиретровирусной активностью, однако не используется как противовирусный препарат вследствие его высокой цитотоксичности. Ингибитор NO-зависимой гуанилатциклазы [25]. Получена и изучена серия производных стрептонигринина по карбоксильной и фенольным группам [26]. Под действием катализатора Pd стрептонигрин декарбонилируется и образует антибиотик стрептонигрон, идентичный природному **20b** [27].



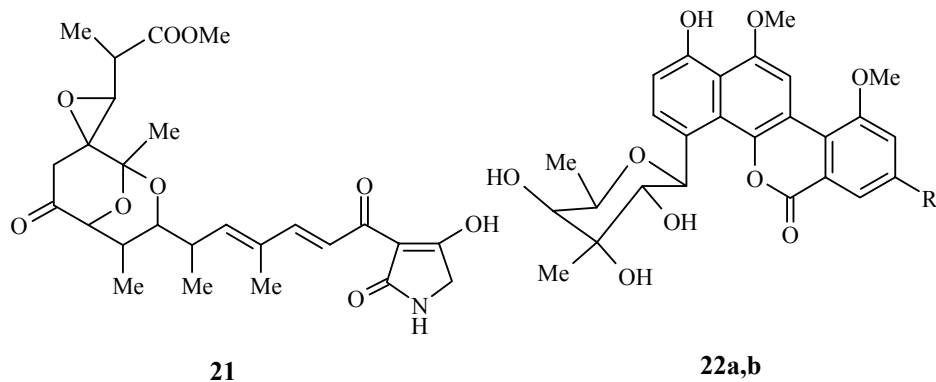
20a



20b

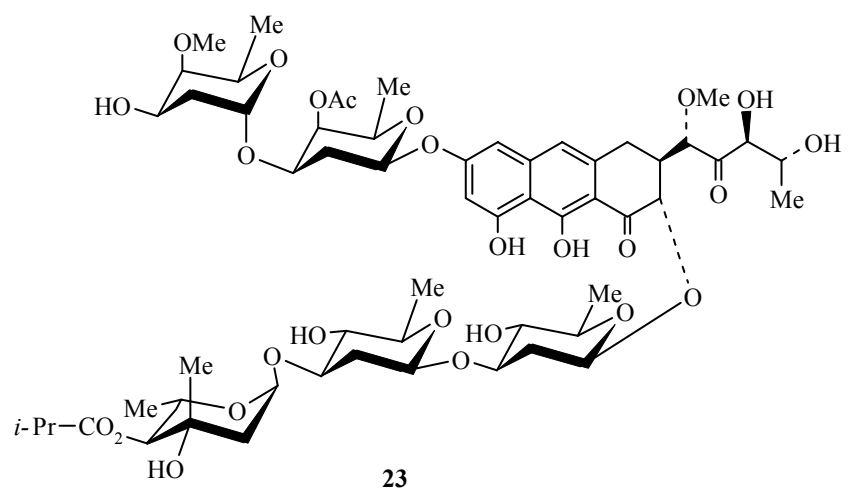
16. Нокамицин (носатусин) **21** – новый противоопухолевый антибиотик, родственный тирандомицинам. Выделен из культуры *Nocardiotopsis siringae* sp. nov. [28]. Содержит в своей структуре фрагмент 3-замещенного 4-гидрокси-3,4-пиррол-3-ин-2-она и эпоксигруппу.

17. Виреномицины V,М (virenomycins V,М) **22a,b** содержат хромофор – замещенный бензо[*d*]нафто[1,2-*b*]пиран-6-он, связанный С-гликозидной связью с 6-дезокси-3-С-метил-β-*D*-гулопиранозой – и обладают противоопухолевой активностью [29]. По структуре близки к С-гликозидным антибиотикам нафталиновой группы торомицину и гилвокарцину.



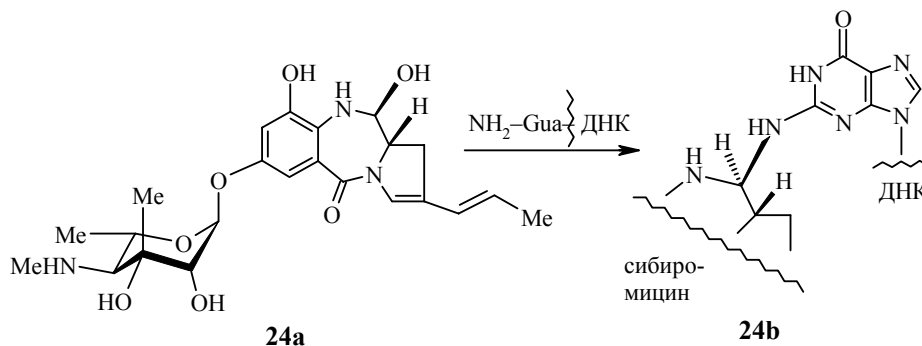
22 a R = CH=CH₂; **b** R = Me

18. Оливомицин (olivomycin) **23** – противоопухолевый антибиотик из группы ауреловой кислоты (хромомицин, митрамицин) [30, 31]. Окончательно структура установлена в работе [32]. Штамм-продуцент – *Streptomyces olivoreticuli*. Применялся в клиниках СССР для лечения опухолей яичка, хорионэпителиомы матки и других опухолей [24. – С. 12]. По последним данным, антибиотик подавляет транскрипцию и вызывает апоптоз опухолевых клеток в наномолярных концентрациях*.



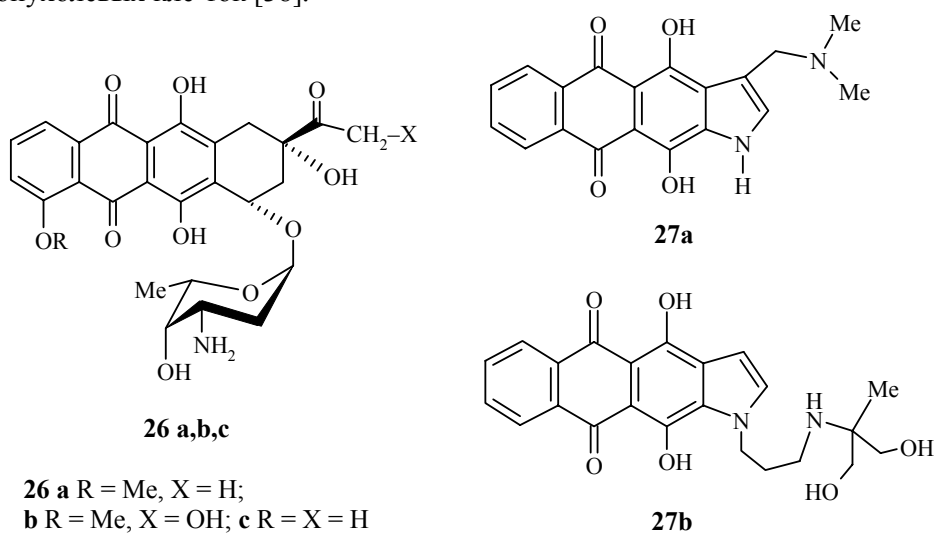
19. Сибирамицин (sibiromycin) – антибиотик из группы пирроло-1,4-бензодиазепинов [33]. Окончательная структура антибиотика была установлена в 1988 г. (**24a**) [34]. Обладает высокой противоопухолевой активностью. Механизм действия обусловлен ковалентным связыванием с аминогруппой гуанидинового основания молекулы ДНК (**24b**).

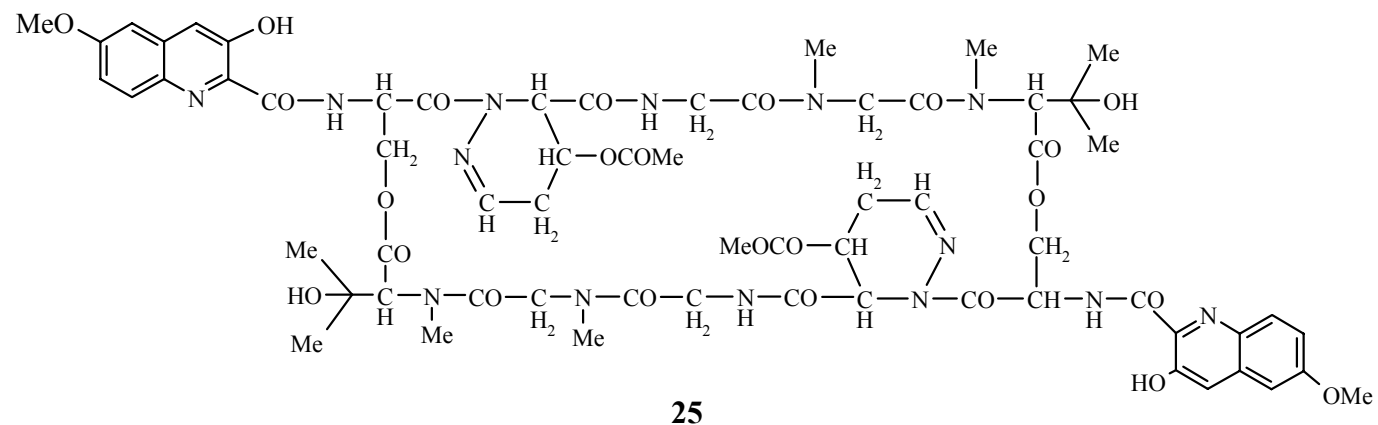
* В. С. Симонова, А. В. Самусенко, А. Н. Тевяшова, Л. С. Лынив, Г. И. Кулик, В. Ф. Чехун, А. А. Штиль, *Онкология*, 2004 г. (в печати).



20. Циклопептидный противоопухолевый антибиотик 308-I (ВВМ-928А) **25** (с. 1614) состоит из двух симметричных пентапептидов, соединенных "голова к хвосту". В структуре антибиотика обнаружены фрагменты необычных гетероциклических кислот – *транс*-(3*S*,4*S*)-2,3,4,5-тетрагидропиридазин-3-карбоновой и 3-гидрокси-6-метоксихинолин-2-карбоновой кислот. Для доказательства структуры высокомолекулярного антибиотика применялся высокоэффективный метод масс-спектрометрии – ЭРИАД (ESI-MS) [35].

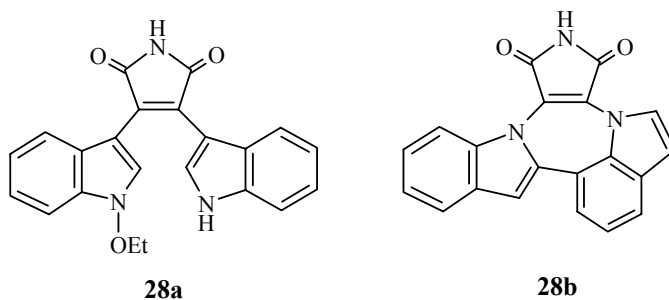
21. Рубомицин (rubomycin) (даунорубицин, дауномицин) **26a**, доксорубицин (doxorubicin) (адриамицин) **26b**, карминомицин (carminomycin) **26c** – природные антрациклиновые антибиотики с высокой противоопухолевой активностью [33. – С. 18). Штамм-продуцент рубомицина **26a** – *Streptomyces coeruleorubidus* subsp. *rubomycini* INA-1550. Доксорубицин **26b** широко применяется в клиниках РФ и за рубежом для лечения плотных опухолей. Карминомицин эффективен при лечении сарком мягких тканей и острых лейкозов, он всасывается через желудочно-кишечный тракт и перспективен для перорального применения. Для доксорубицина **26b** [36] и карминомицина **26c** [37] в Институте разработаны оригинальные способы препаративного синтеза, исходя из рубомицина **26a**. Новые полу-синтетические производные карминомицина также как родительский антибиотик **26c** способны преодолевать резистентность опухолевых клеток [38].



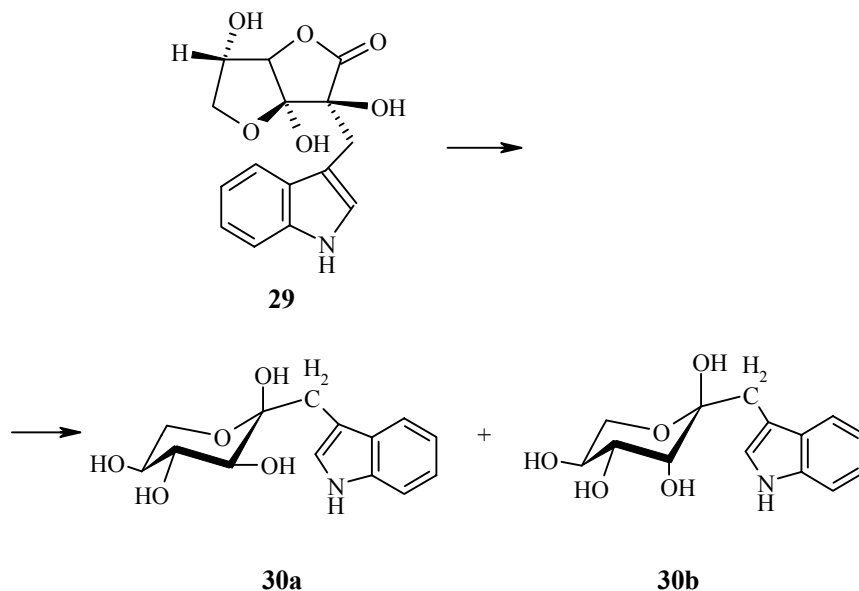


22. Синтезированы новые индолные аналоги антрациклинов – 3-диметиламинометил-4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион **27a** и 1-[N-(1,3-дигидрокси-2-метилпропил-2)аминопропил]-4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион **27b**, обладающие антипролиферативной активностью в отношении полирезистентных опухолевых клеток [39, 40].

23. Получены новые синтетические аналоги противоопухолевых антибиотиков группы стауроспорина-ребеккамина и мощного ингибитора протеинкиназы С из группы бис(индол-3-ил)малеимидов – N^{Ind}-этоксикариафлавин А **28a** и изомеры малеиминоиндолокарбазолов нового типа **28b** [41]. Среди них наибольшей антипролиферативной активностью обладал антибиотик **28a**.

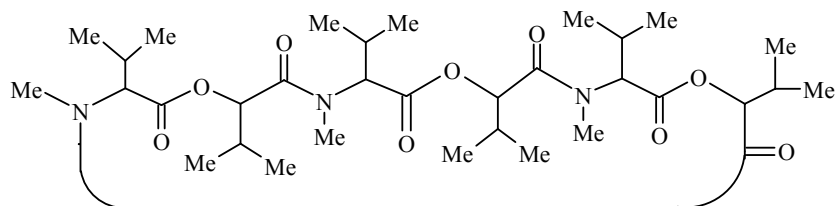


24. Аскорбиген (ascorbigen) **29** – природное производное аскорбиновой кислоты и индола, который накапливается в овощах семейства крестоцветных и является важным компонентом пищи человека и, как показали эксперименты на животных, иммуномодулятором с антибактериальной и противоопухолевой активностью. Установлено, что в желудке под действием кислоты часть аскорбигена распадается с выделением *L*-аскорбиновой кислоты (не более 20%), а в кишечнике и в крови при слабощелочном



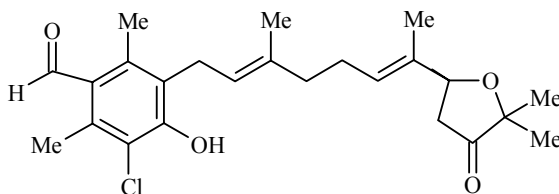
или нейтральном pH происходят декарбоксилирование аскорбигена и образование двух дезоксикетоз: 1-дезоксид-1-(индол-3-ил)- α -L-сорбопиранозы **30a** и -тагатопиранозы **30b**, свойства которых были также изучены [42, 43].

25. Энниатин В (enniatin В) – циклический гексадепептид из класса ионофорных антибиотиков **31** с гипополидеммическим действием [44], выделен из гриба *Fusarium lateridium*. Для доказательства структуры применен РСА [45].



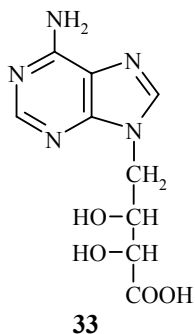
31

26. Аскофуранон (ascofuranon) **32** – антибиотик с гипополидеммическим действием, выделен из культуры гриба *Paecilomyces variotii* Bainier 199 [46].

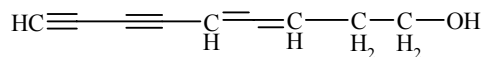


32

27. Лентинацин (эритаденин) **33** – антибиотик с гипополидеммическим действием выделен из фильтрата культуральной жидкости погруженного мицелия лекарственно-съедобного гриба шиитаке, штамм *Lentinus edodes* (Berk.) Sink. 15. Из этого же штамма был также выделен антибактериальный и антифунгальный агент широкого спектра действия – лентинамицин В (**34**) [47].

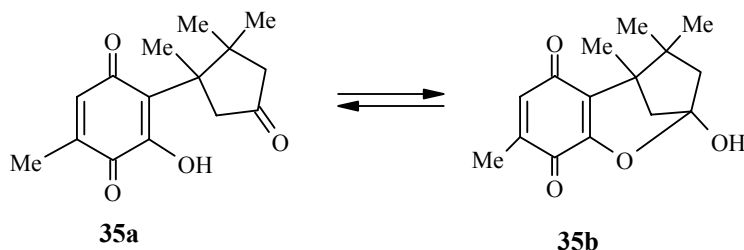


33



34

28. Лагоподин В (lagorodin В) [48]. Оригинальный продуцент – гриб *Corpinus radiatus* (Botton) gray (1938). Антибиотик может существовать в двух равновесных формах **35a** и **35b** в зависимости от концентрации в растворе. Полуацетальная форма **35b** образуется преимущественно в концентрированных растворах. Антибиотик активен в отношении устойчивых форм грамположительных бактерий – стафилококков и лейконостока.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Ф. Гаузе, М. Г. Бражникова, *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.*, № 4–5, 74 (1943).
2. Ю. О. Сазыкин, С. Н. Орехов, *Антибиотики и химиотерапия*, **48**, № 12, 3 (2004).
3. Н. П. Нечаева, Г. В. Кочеткова, Р. С. Ухолина, *Антибиотики*, **19**, 877 (1974).
4. Г. Ф. Гаузе, Т. П. Преображенская, Л. П. Иваницкая, В. К. Коваленкова, *Антибиотики*, **5**, 3 (1960).
5. О. П. Синягина, О. А. Лапчинская, *Антибиотики*, **28**, 262 (1983).
6. *Антибиотики-полипептиды*, под ред. Н. С. Егорова, Изд-во МГУ, Москва, 1987, с. 205.
7. Ю. В. Дудник, Г. С. Катруха, В. М. Бухман, Г. Б. Фёдорова, Т. Ф. Бердникова, А. В. Лайко, С. Т. Филиппосьянц, Е. Г. Гладких, в кн. Тез. докл. 1-го Междунар. семинара "Результаты фундаментальных исследований для инвестиций", RFTRI'98, С.-Петербург, 25–27 мая 1998 г., с. 31.
8. Н. Н. Ломакина, Г. С. Катруха, М. Г. Бражникова, А. Б. Силаев, Л. И. Муравьева, Ж. П. Трифонова, Н. Л. Токарева, Б. Диарра, *Антибиотики*, **27**, 248 (1982).
9. А. Ю. Павлов, М. Н. Преображенская, *Биоорг. химия*, **24**, 644 (1998).
10. М. Н. Преображенская, О. В. Мирошникова, А. Ю. Павлов, Е. Н. Олсуфьева, *ХГС*, 1605 (1998).
11. S. S. Printzevskaia, A. Y. Pavlov, E. N. Olsufyeva, E. P. Mirchink, E. B. Isakova, M. I. Reznikova, R. C. Goldman, A. A. Branstrom, E. R. Baizman, C. B. Longley, F. Sztaricskai, G. Batta, M. N. Preobrazhenskaya, *J. Med. Chem.*, **45**, 1340 (2002).
12. J. Balzarini, C. Pannecouque, E. De Clercq, A. Y. Pavlov, S. S. Printzevskaia, O. V. Miroshnikova, M. I. Reznikova, M. N. Preobrazhenskaya, *J. Med. Chem.*, **46**, 2755 (2003).
13. В. А. Чугасова, Л. П. Терехова, *Антибиотики*, **19**, 195 (1974).
14. Г. Ф. Гаузе, В. А. Чугасова, Л. П. Терехова, Н. Н. Ломакина, Г. Б. Фёдорова, *Антибиотики*, **21**, 1059 (1976).
15. И. В. Толстых, Н. В. Константинова, И. А. Гришин, Л. С. Покрас, А. С. Мезенцев, *Антибиотики*, **20**, 222 (1975).
16. В. А. Шорин, С. П. Шаповалова, И. В. Малкова, *Антибиотики*, **19**, 1084 (1974).
17. Г. Ф. Гаузе, Л. П. Терехова, Т. С. Максимова, М. Г. Бражникова, Г. Б. Фёдорова, В. Н. Борисова, *Антибиотики*, **28**, 243 (1983).
18. Н. О. Блинов, И. Д. Рябова, Т. А. Успенская, А. С. Хохлов, *Антибиотики*, **7**, 708 (1962).
19. Л. Н. Лысенкова, М. Г. Бражникова, В. Н. Борисова, Г. Б. Федорова, Л. М. Рубашева, Н. П. Потапова, Б. В. Розынов, *Антибиотики*, **25**, 483 (1980).
20. Т. П. Преображенская, О. А. Галатенко, О. Л. Ольховатова, Н. Д. Малкина, Ю. В. Бойкова, Г. Б. Федорова, И. В. Толстых, *Антибиотики и медицинская биотехнология*, **31**, 321 (1986).
21. N. D. Malkina, Y. V. Dudnik, L. N. Lysenkova, E. I. Lazhko, O. A. Galatenko, G. S. Katrukha, *J. Antibiot.*, **47**, 342 (1994).

22. Г. С. Катруха, Г. Б. Федорова, Н. М. Архангельская, М. Яссейн, А. В. Лайко, Ж. П. Трифонова, *Антибиотики и химиотерапия*, **44**, № 5, 6 (1999).
23. В. А. Зенкова, М. С. Юрина, Н. Н. Ломакина, Л. Е. Гольдберг, В. С. Бажанов, И. А. Кун-рат, *Антибиотики*, **24**, 175 (1979).
24. Г. Ф. Гаузе, Ю. В. Дудник, *Противоопухолевые антибиотики*, Медицина, Москва, 1987.
25. S. Severina, N. V. Ryatakova, A. V. Postnikov, M. N. Preobrazhenskaya, Y. V. Khropov, *Eur. J. Pharmacol.*, **483**, 127 (1987).
26. V. V. Tolstikov, M. N. Preobrazhenskaya, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Antibiot.*, **45**, 1002 (1992).
27. M. N. Preobrazhenskaya, N. V. Holpne-Kozlova, E. I. Lazhko, *J. Antibiot.*, **45**, 227 (1992).
28. G. Horvath, M. G. Brazhnikova, N. V. Konstantinova, I. V. Tolstykh, N. P. Potapova, *J. Antibiot.*, **32**, 555 (1979).
29. М. Г. Бражникова, М. К. Кудинова, В. В. Куляева, Н. П. Потапова, Л. М. Рубашева, Б. В. Розынов, Г. Хорват, *Антибиотики*, **29**, 884 (1984).
30. Yu. A. Berlin, O. A. Kiseleva, M. N. Kolosov, *Nature (London)*, **218**, 193 (1968).
31. Ю. А. Берлин, Дис. докт. хим. наук, Москва, 1971.
32. J. Thiem, V. Meyer, *Tetrahedron*, **37**, 551 (1981).
33. G. F. Gause, in *Antibiotics. Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents*, J. W. Corcoran, F. E. Hahn (Eds.), Springer Verlag, Berlin, 1975, **3**, 269.
34. J. D. Leber, R. E. Hoover, K. G. Holden, R. K. Johnson, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2992 (1988).
35. Б. В. Розынов, Г. Б. Федорова, О. С. Решегова, Г. С. Катруха, В. Н. Борисова, В. Л. Садовская, *Антибиотики и химиотерапия*, **33**, 420 (1988).
36. Л. Е. Гольдберг, С. Т. Филиппосьянц, Н. Г. Шепелевцева, Т. П. Вертоградова, *Антибиотики*, **28**, 298 (1983).
37. Е. Н. Олсуфьева, А. Н. Тевяшова, М. Н. Преображенская, Заявка РФ 20044105794/15 (006186) от 27.02.2004 г. (положительное решение на выдачу патента).
38. N. Tevyashova, A. A. Shtil, E. N. Olsufyeva, V. S. Simonova, A. V. Samusenko, M. N. Preobrazhenskaya, *J. Antibiot.*, **57**, 143 (2004).
39. А. Е. Щекотихин, Т. А. Сидорова, А. А. Штиль, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская. *Рос. биотерапевт. журн.*, **3**, № 2, 44 (2004).
40. А. Е. Shchekotikhin, V. N. Buyanov, M. N. Preobrazhenskaya, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 3923 (2004).
41. S. A. Lakatos, J. Balzarini, G. Andrey, R. Snoeck, E. De Clercq, M. N. Preobrazhenskaya, *J. Antibiot.*, **55**, 768 (2002).
42. M. N. Preobrazhenskaya, V. M. Bukhman, A. M. Korolev, S. A. Efimov, *Pharmac. Ther.*, **60**, 301 (1993).
43. М. Н. Преображенская, А. М. Королев, *Биоорг. хим.*, **26**, 97 (2000).
44. А. С. Тренин, И. В. Толстых, Л. П. Терехова, В. А. Зенкова, М. А. Макарова, Е. Г. Гладких, О. П. Бычкова, Г. С. Катруха, Ю. В. Дудник, *Антибиотики и химиотерапия*, **45**, № 4, 6 (2000).
45. N. E. Zhukhlistova, G. N. Tishchenko, I. V. Tolstykh, V. A. Zenkova, *Crystallogr. Rep.*, **44**, 8 (1999).
46. Л. П. Терехова, А. С. Тренин, С. М. Озерная, Ю. А. Руденская, Т. С. Максимова, Г. С. Катруха, И. В. Толстых, В. А. Зенкова, Г. Б. Федорова, Н. П. Потапова, В. А. Косых, *Микробиология*, **66**, 611 (1997).
47. Н. Ю. Соболева, Л. М. Краснопольская, Г. Б. Федорова, Г. С. Катруха, в кн. *Успехи медицинской микологии. Тез. 2-го Всерос. конгр. по медицинской микологии*, Национальная академия микологии, Москва, 2004, **3**, с. 240.
48. О. В. Тихонова, Л. М. Лурье, Е. Ю. Ершова, Г. С. Катруха, В. В. Куляева, И. Г. Сумарокова, О. В. Ефременкова, Ю. В. Дудник, в кн. *Успехи медицинской микологии. Тез. 1-го Всерос. конгр. по медицинской микологии*. Национальная академия микологии, Москва, 2003, **1**, с. 311.

НИИ по изысканию новых антибиотиков
им. Г. Ф. Гаузе РАМН, 119021 Москва, Россия
e-mail: mnp@space.ru

Поступило в редакцию 01.07.2004