

Наименование института: **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук**

**(ТИБОХ ДВО РАН)**

**Отчет по дополнительной референтной группе 10 Физико-химическая, молекулярная и клеточная биология, биотехнологии**

Дата формирования отчета: **18.05.2017**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

### **Инфраструктура научной организации**

#### **1. Профиль деятельности согласно перечню, утвержденному протоколом заседания Межведомственной комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения от 19 января 2016 г. № ДЛ-2/14пр**

«Генерация знаний». Организация преимущественно ориентирована на получение новых знаний. Характеризуется высоким уровнем публикационной активности, в т.ч. в ведущих мировых журналах. Исследования и разработки, связанные с получением прикладных результатов и их практическим применением, занимают незначительную часть, что отражается в относительно невысоких показателях по созданию РИД и небольших объемах доходов от оказания научно-технических услуг. (1)

#### **2. Информация о структурных подразделениях научной организации**

Отдел химии и биохимии низкомолекулярных биорегуляторов – рук. акад. В.А. Стоник  
Лаборатории (ориентированы на получение новых знаний в области биоорганической химии, а также органической химии, биохимии и микробиологии):

химии морских природных соединений – акад. В.А. Стоник

химии микробных метаболитов – к.х.н. Ш.Ш. Афиятулло

химии пептидов – д.х.н. Э.П. Козловская

химии природных хиноидных соединений – д.х.н. С.А. Федореев

органического синтеза природных соединений – д.х.н. В.Ф. Ануфриев

биоиспытаний и механизма действия биологически активных веществ – к.б.н. Д.Л.

Аминин

микробиологии – чл.-корр. РАН В.В. Михайлов

Отдел молекулярной иммунологии – д.х.н. П.А. Лукьянов

Лаборатории (ориентированы на получение новых знаний в области иммунологии, биохимии и биоорганической химии):



химии углеводов и липидов – к.х.н. Н.А. Командрова  
 химии неинфекционного иммунитета – к.б.н. О.В. Черников  
 молекулярных основ антибактериального иммунитета – к.х.н. В.Н. Давыдова

Научные подразделения, не входящие в состав отделов

Лаборатории (ориентированы на получение новых знаний в области биоорганической химии, биохимии, биотехнологии и хемотаксономии):

хемотаксономии – акад. П.Г. Горовой

химии ферментов – д.х.н. С.П. Ермакова

биотехнологии – д.х.н. А.А. Артюков

морской биохимии – к.б.н. В.А. Рассказов

инструментальных и радиоизотопных методов анализа – к.х.н. П.С. Дмитренко

контрольно-аналитическая – к.х.н. Н.П. Красовская

Группы (ориентированы на использование физико-химических, молекулярно-спектроскопических методов исследования, а также на создание и изучение биологически активных добавок):

оптической молекулярной спектроскопии – к.ф.-м.н. В.П. Глазунов

ЯМР-спектроскопии – к.х.н. В.В. Исаков

изучения биологически активных добавок – д.б.н. А.М. Попов

фитоиммунитета – д.б.н. А.В. Реунов

### **3. Научно-исследовательская инфраструктура**

Центры коллективного пользования:

1. Дальневосточный центр структурных молекулярных исследований (ЯМР- и масс-спектрометрии) ТИБОХ ДВО РАН (в составе института с 2004 г.).

2. Опытнo-экспериментальная установка ТИБОХ ДВО РАН (Уникальный комплекс оборудования для разработки и производства опытных партий лекарственных субстанций по технологиям ТИБОХ ДВО РАН, в составе института с 2004 г.);

3. Коллекция морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН (единственная в России, в составе института с 1985 г.);

4. Морская экспериментальная станция (Уникальный биоресурсный центр, в составе института с 1967 г.);

5. Дальневосточный центр неинвазивной радиочастотной диагностики биологических объектов (в составе института с 2004 г.).

Перечень дорогостоящего оборудования:

Магнитно-резонансный томограф FarnaScan для исследований лабораторных животных, операционный модуль Avance со сверхпроводящим магнитом мощностью 7 Тесла и частотой процессора 300 MHz.

Спектрометр ядерного магнитного резонанса высокого разрешения AVANCE DPX-300 (BRUKER).



Спектрометр ядерного магнитного резонанса высокого разрешения AVANCE DRX-500 (BRUKER).

Спектрометр ядерного магнитного резонанса высокого разрешения AVANCE III-700 (BRUKER).

Квадрупольный газовый хроматограф–масс-спектрометр HP 6890 (HEWLETT-PACKARD).

Тандемный гибридный масс-спектрометр высокого разрешения AMD 604S с несколькими видами ионизации (AMDIIntetra).

Q-TOF Agilent 6510 квадрупольно-времяпролетный масс-спектрометр, соединенный с жидкостным хроматографом (Agilent).

Времяпролётный масс-спектрометр с лазерной десорбцией/ионизацией ULTRAFLEX III MALDI-TOF/TOF (BRUKER).

Квадрупольный времяпролетный масс-спектрометр с нано-хроматографом MaXis impact (Bruker).

Масс-спектрометр Autoflex.

Система для рентгеновского облучателя XPERT 80.

Жидкосцинтилляционный альфа-бета радиометр Tri Carb 2800 TR (Perkin Elmer).

Таблетировочный пресс с одной станцией прессования.

Фармреактор 16 л

Фильтрователь на базе центрифуги СВ 300 (Декантер).

Установка сушки, грануляции и нанесения покрытий на водной основе.

ДНК РНК синтезатор .

Автоматическая станция для анализа ДНК Parallab 350.

Анализатор автоматический для детекции хемилюминисценции и флюоресценции на микрочипах.

Анализатор молекул ДНК ABI PRISM модели 3730 XL.

Высокопроизводительный полногеномный секвенатор GS Junior.

Секвенатор белковый PROCISE.

Основные научные результаты, полученные с использованием ЦКП:

1. Впервые современный метод масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением в сочетании с жидкостной хроматографией и тандемной масс-спектрометрией был применен для анализа полного состава стероидных соединений дальневосточной морской звезды *Aphelasterias japonica*. В результате были обнаружены и охарактеризованы 68 соединений, в том числе новые вещества с необычным химическим строением. Полученные данные не только расширяют фундаментальные знания о биологически активных природных стероидах, их строении и путях биосинтеза, но и открывают новые подходы к изучению взаимодействия организмов с окружающей средой, целевому поиску веществ с необычными структурами и биологическими активностями.



2. Используя методы спектроскопии ЯМР в различных модификациях, установлены структуры О-специфических полисахаридных цепей липополисахаридов морских грамотрицательных бактерий *Cobetia pacifica* КММ 3878, *Idiomarina abyssalis* КММ 227Т, *Litorimonas taeanensis* G5Т и ряда других. Отличительной особенностью О-антигенного полисахарида *C. pacifica* является наличие 2,3-О-дисульфат-D-галактозы, обнаруженной в природе впервые, и 3,4-О-[(S-карбоксиэтилиден)]-D-галактозы – редкого для бактериальных гликанов компонента. О-специфический полисахарид *I. abyssalis* имеет уникальную структуру, содержит три кислых компонента и остаток 3-(4-гидроксибутаноил)-амино-3,6-дидезокси-D-глюкозы, сульфатированный по второму положению, впервые обнаруженный в природе. Особенностью трисахаридного повторяющегося звена *L. taeanensis* является одновременное присутствие двух редко встречающихся сахаров: 2-ацетамидо-4-((3S,5S)-3,5-дигидроксигексанамидо)-2,4-дидезокси-D-хиновозы и 2-ацетамидо-2,6-дидезокси-L-ксило-гексоз-4-улозы.

3. Валидно описаны новые для науки виды облигатно морских бактерий *Sphingorhabdus pacificus* sp. nov., *Rheinheimera japonica* sp. nov., *Pseudomonas glareae* sp. nov., *Flavobacterium maris* sp. nov., *Winogradskyella litoriviva* sp. nov., *Simiduia litorea* sp. nov., *Tamlana sedimentorum* sp. nov., *Loktanella maritima* sp. nov., *Flavimarina pacifica* gen. nov., sp. nov., *Flavobacterium ahnfeltiae* sp. nov., *Marinobacter salarius* sp. nov. и *Marinobacter similis* sp. nov., что внесло вклад в изучение морского микробного биоразнообразия.

**4. Общая площадь опытных полей, закрепленных за учреждением. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»**

Информация не предоставлена

**5. Количество длительных стационарных опытов, проведенных организацией за период с 2013 по 2015 год. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»**

Информация не предоставлена

**6. Показатели деятельности организаций по хранению и приумножению предметной базы научных исследований**

1. Гербарий (более 100000 гербарных листов). Ежегодно в гербарий добавляется примерно 1000 гербарных листов (флора Дальнего Востока).

2. Коллекция заспиртованных морских животных, собранных во всех районах Мирового океана. Ежегодно, благодаря регулярному проведению морских экспедиций, коллекция пополняется 100-150 образцами животных.

3. Коллекция морских микроорганизмов (член Всемирной федерации коллекций культур микроорганизмов (WFCC), официальный акроним КММ, номер 644). Объявленный фонд – более 5000 штаммов бактерий и грибов. Идентифицировано 283 вида, 85 родов,



8 классов, 6 филумов, 1 царство, 2 домена. В коллекции содержится 250 типовых штаммов. Ежегодно пополняется 100-200 штаммами бактерий и микроскопических грибов.

#### **7. Значение деятельности организации для социально-экономического развития соответствующего региона**

На Морской экспериментальной станции ТИБОХ ДВО РАН ежегодно проводятся мероприятия по популяризации науки – Летние научно-просветительские мероприятия, в ходе которых жители региона принимают участие в мастер-классах, простых научных экспериментах. Институт проводит дни открытых дверей, посвященных Дню науки и дню рождения института. В год в таких мероприятиях участвует более 1000 человек. Институт проводит встречи с учащимися средних школ, студентов ДВФУ, в том числе иностранных, представителями бизнес-структур. Сотрудники института принимают активное участие в образовательном процессе как у себя в институте, так и на кафедрах ВУЗов различной научной специализации.

Институт принимал участие в создании программы деятельности фармацевтического кластера, создаваемого на территории опережающего развития в г. Владивостоке.

В рамках реализации экспертной функции ТИБОХ ДВО РАН проводил экспертную оценку в интересах предприятий и организаций.

#### **8. Стратегическое развитие научной организации**

Партнёры в области внедрения лекарственных средств: ООО "Мирфарм", ОАО "Обнинская химико-фармацевтическая компания", ПАО "Брынцалов-А", ООО "МТ-центр";

партнеры в области внедрения новых биологически активных добавок и функциональных продуктов питания: ООО "Тифарм", ИП Камнева, ДВФУ, ООО "Приморский кондитер".

Имеется утвержденная программа развития на период до 2020 года.

### **Интеграция в мировое научное сообщество**

#### **9. Участие в крупных международных консорциумах (например - CERN, ОИЯИ, FAIR, DESY, МКС и другие) в период с 2013 по 2015 год**

Медицинский центр Университета Гамбург–Еппендорф (Германия), проведение доклинических испытаний препарата Кукумариозид.

Инъё Университет, Центр сердечно сосудистых метаболических заболеваний и Донг-А Университет, Центр иммунных исследований (Республика Корея), проведение доклинических испытаний препарата Гистохром.

#### **10. Включение полевых опытов организации в российские и международные исследовательские сети. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»**



Информация не предоставлена

### **11. Наличие зарубежных грантов, международных исследовательских программ или проектов за период с 2013 по 2015 год**

Проект «Биоактивные вещества из дальневосточных морских беспозвоночных» (руководитель д.х.н., г.н.с. Макарьева Т.Н.) в рамках общего проекта «Изучение биоресурсов мирового океана и их утилизационных систем» - руководитель др. Хы-Син Ли из Корейского института океанических исследований и развития (Республика Корея, Korean Ocean Research&Development Institute, Seoul). Финансирование - 6 млн. руб.

Из экстрактов нескольких образцов морской губки рода *Monanchora*, выбранных в результате скрининга дальневосточных морских организмов, получены различные фракции и подфракции для выделения в дальнейшем биоактивных веществ. Подобраны методы выделения индивидуальных соединений. В результате получено 3 новых соединения, установлены их химические структуры. Показано, что они имеют высокую цитотоксическую активность по отношению к ряду опухолевых клеток и проявляют ингибирующие свойства по отношению к некоторым TRP рецепторам.

## **НАУЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗАЦИИ**

### **Наиболее значимые результаты фундаментальных исследований**

#### **12. Научные направления исследований, проводимых организацией, и их наиболее значимые результаты, полученные в период с 2013 по 2015 год**

##### **44. Фундаментальные основы химии**

Впервые синтезированы неизвестные ранее водорастворимые хинон-углеводные конъюгаты, в которых хиноидный и углеводный фрагменты связаны между собой негликозидной связью через первичную спиртовую группу углевода. Полученные соединения являются потенциальными субстратами инсулин независимого глюкозного транспортера GLUT-1 и, следовательно, кандидатами для биологического тестирования на противоопухолевую активность.

Разработан препаративный синтез 2-гидрокси-3-метил- и 2-гидрокси-3-этил-6,7-диглутатионилнафтазаринов – соединений, обладающих противоинфарктным действием .

Впервые синтезированы 3- и 25-О-бета-D-глюкопиранозиды 3-бета,25-дигидрокси-20S,24R-эпоксидаммаран-12-она, структурные аналоги гликозидов высшего растения *Rapax japonicus* C.A. Meyer, и 3-О-бета-D-глюкопиранозид 3-бета,11-альфа,25-тригидрокси-20S,24R-эпоксидаммарана (выход 79%), минорный гликозид из листьев берёзы *Betula ermanii* Cham, представляющие интерес как потенциальные противоопухолевые средства.

1. Сабуцкий Ю.Е., Полоник Н.С., Денисенко В.А., Дмитренко П.С., Полоник С.Г. Синтез водорастворимых конъюгатов производных нафтазарина (5.8-дигидрокси-1,4-



нафтохинона) с N-ацетил-L-цистеином // Журн. орган. химии. 2013. Т. 49, Вып. 8. С. 1174-1181. IF 0,675

2. Сабуцкий Ю.Е., Полоник С.Г. Синтез водорастворимых бисглутатионильных конъюгатов 7-алкил-5,6,8-тригидрокси-1,4-нафтохинонов // Журн. орган. химии 2014. Т. 50, вып. 5. С. 765–766. IF 0,675

3. Pelageev D.N., Dyshlovoy S.A., Pokhilo N.D., Denisenko V.A., Borisova K.L., Amsberg G.K., Bokemeyer C., Fedorov S.N., Honecker F., Anufriev V.Ph. Quinone-carbohydrate nonglucoside conjugates as a new type of cytotoxic agents: Synthesis and determination of in vitro activity // Eur. J. Med. Chem. 2014. V. 77. P. 139-144. IF 3,432

4. Atopkina L.N., Denisenko V.A. Synthesis of 3 $\beta$ ,25-dihydroxy-20S,24R-epoxydammaran-12-one  $\beta$ -D-glucopyranosides // Chem. Nat. Comp. 2015. V. 51, No. 4. P. 711–715. IF 0,509

5. Pokhilo N.D., Melman G.I., Kiseleva M.I., Denisenko V.A., Anufriev V.Ph. Synthesis, cytotoxic and contraceptive activity of 6,8,9-trihydroxy-2-methyl-2H-naphtho[2,3-b]pyran-5,10-dione, a pigment of *Echinothrix diadema*, and its analogs // Nat. Prod. Comm. 2015. V. 10, No. 7. P. 1243–1246. IF 0,906

## 52. Биологическое разнообразие

При изучении кальцефильной флоры на известняках хребта Лозовый (Чандалаз) обнаружен и описан новый для науки вид семейства Brassicaceae (крестоцветные), относящийся к новому для Приморского края роду *Boechera* (*B. calarea* Dudkin).

Проведен скрининг 64 дальневосточных видов семейства Caryophyllaceae на наличие в них фитоэкдистероидов. Показано, что присутствие экдистероидов в видах родов *Silene*, *Lychnis*, *Melandrium* имеет таксономическое значение.

Впервые проведен молекулярный анализ трех видов растений рода *Megadenia*, *M. bardunovii*, *M. speluncarum*, *M. rugmaea*, который подтвердил их видовую самостоятельность.

1. Doudkin R. V., Volkova S. A. A new species of *Boechera* (Brassicaceae) from the Primorsky Territory, Russia // Novon. 2013. V. 22. P. 411-414. IF 0,295

2. Новожилова Е.В., Рыбин В.Г., Горовой П.Г., Гавриленко И.Г. Фитоэкдистероиды в надземной части дальневосточных видов Caryophyllaceae // Turczaninowia. 2014. Т. 17, № 2. С. 42–48. IF 0,302

3. Бойко Э.В. Кутикула семян видов Asteraceae // Turczaninowia. 2015. Т. 18, № 4. С. 80–90. IF 0,302

4. Gorovoi P. G., Suleimen E. M., Dudkin R. V., Wang M., Khan I., Ross S. A. Constituent composition and biological activity of *Nepeta manchuriensis* essential oil // Chem. Nat. Comp. 2015. V. 51, No. 5. P. 989–990. IF 0,509

5. Novozhilova E., Rybin V., Gorovoy P. G., Gavrilenko I. G., Doudkin R. V. Phytoecdysteroids of the East Asian Caryophyllaceae // Pharmac. Magazine. 2015. V. 11, No. 42, suppl. 1. P. S225–230. IF 1,256

## 55. Биохимия, физиология и биосферная роль микроорганизмов



Валидно описаны новые таксоны морских бактерий *Altererythrobacter troitsensis* sp. nov., *Cobetia amphilecti* sp. nov., *Cobetia litoralis* sp. nov. и *Cobetia pacifica* sp. nov., а вид *Halomonas halodurans* реклассифицирован как *Cobetia marina*. Кроме того, описаны новые роды и виды *Echinimonas agarilytica* gen. nov., sp. nov., *Polaribacter reichenbachii* sp. nov., *Alteromonas australica* sp. nov., *Luteimonas vadosa* sp. nov., *Paenibacillus profundus* sp. nov., *Litorimonas cladophorae* sp. nov., *Devosia submarina* sp. nov., *Arenicella chitinivorans* sp. nov. из филумов Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria

Валидно описаны новые для науки таксоны облигатно морских бактерий *Simidiua litorea* sp. nov., *Tamlana sedimentorum* sp. nov., *Loktanela maritima* sp. nov., *Flavimarina pacifica* gen. nov., sp. nov., *Flavobacterium ahnfeltiae* sp. nov., *Marinobacter salarius* sp. nov. и *Marinobacter similis* sp. nov.

Валидно описаны новые для науки виды облигатно морских бактерий *Sphingorhabdus pacificus* sp. nov., *Rheinheimera japonica* sp. nov., *Pseudomonas glareae* sp. nov., *Flavobacterium maris* sp. nov., *Winogradskyella litoriviva* sp. nov., что внесло вклад в изучение морского микробного биоразнообразия.

1. Nedashkovskaya O.I., Cho C.-H., Joung Y., Joh K., Kim M.N., Shin K.-S., Oh H.W., Bae K.S., Mikhailov V.V., Kim S.B. *Altererythrobacter troitsensis* sp. nov., isolated from the sea urchin *Strongylocentrotus intermedius* // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2013. V. 63. Pt. 1. P. 93-97. IF 2,112

2. Nedashkovskaya O.I., Kukhlevskiy A.D., Zhukova N.V., Kim S.B. *Flavimarina pacifica* gen. nov., sp. nov., a new marine bacterium of the family Flavobacteriaceae, and emended descriptions of the genus *Leeuwenhoekiella*, *Leeuwenhoekiella aequorea* and *Leeuwenhoekiella marinoflava* // *Antonie van Leeuwenhoek.* 2014. V. 106, No. 3. P. 421–429. IF 2,072

3. Romanenko L.A., Tanaka N., Kurilenko V.V., Svetashev V.I. *Tamlana sedimentorum* sp. nov., isolated from shallow sand sediments of the Sea of Japan // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2014. V. 64. Part 8. P. 2891-2896. IF 2,112

4. Romanenko L. A., Tanaka N., Svetashev V. I., Kurilenko V. V., Mikhailov V. V. *Flavobacterium maris* sp. nov. isolated from shallow sediments of the Sea of Japan // *Arch. Microbiol.* 2015. V. 197, No. 7. P. 941–947. IF 1,667

5. Nedashkovskaya O.I., Kukhlevskiy A.D., Zhukova N.V., Kim S.-J., Rhee S.-K., Mikhailov V.V. *Winogradskyella litoriviva* sp. nov., isolated from coastal seawater//*International // J. Syst. Evol. Microbiol.* 2015. V. 65. Part 10. P. 3652-3657. IF 2,511

57. Структура и функции биомолекул и надмолекулярных комплексов, протеомика, биокатализ

В дальневосточной губке *Monanchora pulchra* найден новый алкалоид - урупозидин А, первое морское неполимерное природное соединение, усиливающее экспрессию фермента iNOS. Уровень экспрессии урупозидином сопоставим с экспрессией, вызванной липополисахаридом из *Escherichia coli*. Это делает перспективным создание нового типа иммуностимуляторов на основе урупозидина А или его синтетических аналогов.



Четырнадцать новых тритерпеновых гликозидов выделены из вьетнамских голотурий *Pseudocolochirus violaceus* и *Cladolabes schmeltzii*, арктической голотурии *Kolga hyalina* и дальневосточной голотурии *Eupentacta fraudatrix*. Показано, что они имеют ряд редких структурных фрагментов. Некоторые из них проявляют высокую цитотоксическую и гемолитическую активности. Сходство гликозидов *K. hyalina* с гликозидами антарктической голотурии *Rhipidothuria gasowitzai* предполагает, что их структурные особенности могут использоваться в качестве хемотаксономического признака.

Из красных водорослей *Chondrus armatus* выделен каррагинан, построенный из остатков каппа-каррабиозы и фрагментов йота-каррагинана, хаотично распределенных вдоль полимерной цепи. Установлено, что каррагинан при пероральном введении в дозе 5 мг/кг ингибирует развитие химически-индуцированного воспаления толстой кишки экспериментальных животных. По своему защитному эффекту полученное вещество не уступает преднизолону, примененному в той же концентрации.

1. Makarieva T.N., Ogurtsova E.K., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Tabakmakher K.M., Guzii A.G., Pisyagin E.A., Es'kov A.A., Kozhemyako V.B., Aminin D.L., Wang Y.-M., Stonik V.A. Urupocidin A: a new, inducing iNOS expression bicyclic guanidine alkaloid from the marine sponge *Monanchora pulchra* // *Organic Lett.* 2014. V. 16, No. 16. P. 4292–4295. IF 6,324

2. Popov R. S., Ivanchina N. V., Kicha A. A., Malyarenko T. V., Dmitrenok P. S., Stonik V. A.

Metabolite profiling of polar steroid constituents in the Far Eastern starfish *Aphelasterias japonica* using LC–ESI MS/MS // *Metabolomics.* 2014. V. 10, No. 6. P. 1152–1168. IF 3,965

3. Kalitnik A. A., Marcov P. A., Anastyuk S. D., Byankina Barabanova A. O., Glazunov V. P., Popov S. V., Ovodov Yu. S., Yermak I. M. Gelling polysaccharide from *Chondrus armatus* and its oligosaccharides: The structural peculiarities and anti-inflammatory activity // *Carbohydr. Polym.* 2015. V. 115. P. 768–775. IF 4,074

4. Golotin V.A., Balabanova L.A., Likhatskaya G.N., Rasskazov V.A. Recombinant production and characterization of a highly active alkaline phosphatase from marine bacterium *Cobetia marina* // *Mar. Biotechnology.* 2015. V. 17, No. 2. P. 130–143. IF 3,269

5. Ermakova S.P., Men'shova R.V., Vishchuk O.S., Kim S.-M., Um B.-H., Isakov V.V., Zvyagintseva T.N. Water-soluble polysaccharides from the brown algae *Eisenia bicyclis*: Structural characteristics and antitumor activity // *Algal Research-Biomass Biofuels and Bioproducts.* 2013. V. 2, No. 1. P. 51–58.

59. Молекулярные механизмы клеточной дифференцировки, иммунитета и онкогенеза.

Изучен молекулярный механизм действия противоопухолевого алкалоида монанхоцидина А, недавно выделенного из дальневосточной морской губки *Monanchora pulchra*. Показано, что это соединение ингибирует лекарственно устойчивые опухолевые клетки человека и в низких дозах стимулирует аутофагию. На основе монанхоцидина А могут быть разработаны эффективные противоопухолевые препараты нового поколения.



Впервые показано, что индивидуально очищенные рекомбинантные белки порины OmpC и OmpF *Yersinia enterocolitica* перекрестно связываются с тиреоид-стимулирующими антителами. Полученные данные создают основы для понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе болезни Грейвса (Базедовой болезни): при взаимодействии с поринами бактерий *Y. enterocolitica* ранние предшественники В-клеток размножаются и приобретают способность к биосинтезу антител перекрестно-реагирующих с рецептором тиротропина (TSHR), локализованным на поверхности эпителиальных клеток фолликулов щитовидной железы, что приводит к избыточной выработке ее гормонов и, в конечном итоге, к проявлению различных нарушений метаболизма организма человека, характерных для этого хронического заболевания.

Показано, что тритерпеновые гликозиды голотурий обладают противоопухолевой активностью, подавляют пролиферацию различных типов опухолевых клеток, ингибируют ангиогенез, рост опухолей, инвазию и метастазирование опухолей. Молекулярные механизмы противоопухолевого действия заключаются в индукции апоптоза. Впервые проведенное детальное микроскопическое исследование деструкции культуральных клеток асцитной карциномы Эрлиха мыши, индуцированной тритерпеновым гликозидом кукумариозидом А2-2, позволило идентифицировать клетки, совмещающие признаки как апоптоза, так и некроза, что доказывает существование апоптотического некроза – комбинированного способа клеточной гибели.

1. Hargreaves C.E., Grasso M., Hampe C.S., Stenkova A.M., Atkinson S, Joshua G.W., Wren V.W., Buckle A.M., Dunn-Walters D., Banga J.P. *Yersinia enterocolitica* provides the link between thyroid-stimulating antibodies and their germline counterparts in Graves' disease // *J. Immunol.* 2013. V. 190, No. 11. P. 5373-5381. IF 5,520

2. Dyshlovoy S. A., Venz S., Shubina L. K., Fedorov S. N., Walther R., Jacobsen C., Stonik V. A., Bokemeyer C., Balabanov S., Honecker F. Activity of aaptamine and two derivatives, demethoxyaaptamine and isoaaaptamine, in cisplatin-resistant germ cell cancer // *J. Proteomics.* 2014. V. 96. P. 223–239 IF 3,93

3. Dyshlovoy S.A., Hauschild J., Amann K., Tabakmakher K.M., Venz S., Walther R., Guzii A.G., Makarieva T.N, Shubina L.K., Fedorov S.N., Stonik V.A., Bokemeyer C., Balabanov S., Honecker F., van Amsberg G. Marine alkaloid Monanchocidin a overcomes drug resistance by induction of autophagy and lysosomal membrane permeabilization // *Oncotarget.* 2015. V. 6. P. 17328–17341. IF 6,359

4. Menshova R.V., Anastyuk S.D., Ermakova S.P., Shevchenko N.M. Structure and anticancer activity in vitro of sulfated galactofucan from brown alga *Alaria angusta* // *Carbohydr. Polym.* 2015. V. 132. P. 118-125. IF 4,074

5. Aminin D.L., Menchinskaya E.S., Pislugin E.A., Silchenko A.S., Avilov S.A., Kalinin V.I. Anticancer activity of sea cucumber triterpene glycosides // *Mar. Drugs.* 2015. V. 13. P. 1202-1223. IF 2, 853

62. Биотехнология



Создан СТО (стандарт организации) 02698170-001-2014 «Сироп на фруктозе «Тимарин (экстракт морского ежа)», средство дополнительной терапии для больных сердечно-сосудистыми патологиями и коррекции нарушений метаболических, иммунологических и окислительно-восстановительных процессов. Действующими началами сиропа являются аскорбиновая кислота и эхинохром А. Выпуск опытно-промышленных партий осуществляется на Опытном-экспериментальном участке ТИБОХ ДВО РАН.

Разработан способ получения 2,3,7-триоксиюглона (спинохрома В), эффективного антиоксиданта, проявляющего антиаллергические свойства, из отходов переработки промысловых морских ежей вида *Strongylocentrotus intermedius*. Разработана технология получения природных восков типа спермацета и некоторых стеринов из морской звезды *Patiria pectinifera*. Создано техническое решение, которое запатентовано в качестве служебного изобретения.

Разработан способ получения рекомбинантной  $\alpha$ -N-ацетилгалактозаминидазы морской бактерии *A. latericius* ( $\alpha$ -AlNaGal), активность которой в 4 раза превышает активность природного фермента. Очищенная рекомбинантная  $\alpha$ -AlNaGal образует димер, проявляет высокий уровень ферментативной активности, даже в составе химерного белка, содержащего аминокислотную последовательность  $\alpha$ -AlNaGal. Она легко инактивируется при температуре выше 25°C, может быть использована для удаления групповой специфичности эритроцитов человека группы крови А(II) и получения универсальной донорской крови группы О(I).

1. Менчинская Е.С., Аминин Д.Л., Сильченко А.С., Андриященко П.В., Авилов С.А., Калинин В.И., Стоник В.А. Средство, ингибирующее множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток // Пат. 2494742 РФ. опублик. 10.10.2013, Бюл. № 28. - 9 с.

2. Балабанова Л.А., Голотин В. А., Бакунина И.Ю., Рассказов В.А. Плазмида 40NaGal, определяющая синтез  $\alpha$ -N-ацетилгалактозаминидазы  $\alpha$ -AlNaGal, штамм *E.coli* Rosetta(DE3)/40NaGal – штамм-продуцент химерного белка, включающего аминокислотную последовательность  $\alpha$ -AlNaGal, и способ ее получения // Пат. 2525682 РФ. опублик. 20.08.2014, Бюл. № 23. 10 с.

3. Булгаков А.А., Апанасевич В.И., Елисейкина М.Г. Способ дифференциальной диагностики злокачественной и доброкачественной патологии молочной железы // Патент РФ 2530557, опублик. 10.10.2014, Бюл. № 28. 11 с.

4. Артюков А.А., Кочергина Т.Ю., Купера Е.В., Руцкова Т.Ю., Задорожный П.А., Елькин Ю.Н., Маханьков В.В., Козловская Э.П. Способ получения воска и стеринов из морской звезды *Patiria pectinifera* // Патент РФ 2601311. заявл. 27.05.2015, опублик. 10.11.2016, Бюл. № 31. 9с.

5. Купера Е.В., Артюков А.А., Руцкова Т.А., и др. Способ получения 2,3,7-триоксиюглона (спинохрома В) // Патент РФ 2568604, опублик. 20.11.2015 г., Бюл. № 32. 9с.



**13. Защищенные диссертационные работы, подготовленные период с 2013 по 2015 год на основе полевой опытной работы учреждения. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».**

Информация не предоставлена

**14. Перечень наиболее значимых публикаций и монографий, подготовленных сотрудниками научной организации за период с 2013 по 2015 год**

Перечень наиболее значимых публикаций:

1. Dyshlovoy S.A., Hauschild J., Amann K., Tabakmakher K.M., Venz S., Walther R., Guzii A.G., Makarieva T.N., Shubina L.K., Fedorov S.N., Stonik V.A., Bokemeyer C., Balabanov S., Honecker F., Amsberg G. Marine alkaloid Monanchocidin a overcomes drug resistance by induction of autophagy and lysosomal membrane permeabilization // *Oncotarget*. 2015. V. 6, No. 19. P. 17328–17341. WoS, Scopus. IF 6,359 doi: 10.18632/oncotarget.4175

2. Makarieva T.N., Ogurtsova E.K., Denisenko V.A., Dmitrenok P.S., Tabakmakher K.M., Guzii A.G., Pisyagin E.A., Es'kov A.A., Kozhemyako V.B., Aminin D.L., Wang Y.-M., Stonik V.A. Uruposidin A: a new, inducing iNOS expression bicyclic guanidine alkaloid from the marine sponge *Monanchora pulchra* // *Org. Lett.* 2014. V. 16, No. 16. P. 4292–4295. WoS, Scopus. IF 6,32 doi: 10.1021/ol502013f

3. Hargreaves C.E., Grasso M., Hampe C.S., Stenkova A.M., Atkinson S., Joshua G.W. P., Wren B.W., Buckle A. M., Dunn-Walters D., Banga J. P. *Yersinia enterocolitica* provides the link between thyroid-stimulating antibodies and their germline counterparts in Graves' disease // *J. Immunol.* 2013. V. 190, No. 11. P. 5373–5384. WoS, Scopus. IF 5,520 doi: 10.4049/jimmunol.1203412

4. Kim H.K., Youm J.B., Jeong S.H., Lee S.R., Song I.-S., Ko T.H., Pronto J.R., Ko K.S., Rhee B.D., Kim N., Nilius B., Mischchenko N.P., Fedoreyev S.A., Stonik V.A., Han J. Echinochrome A regulates phosphorylation of phospholamban Ser16 and Thr17 suppressing cardiac SERCA2A Ca<sup>2+</sup> reuptake // *Pflügers Archiv–European Journal of Physiology*. 2015. V. 467, No. 10. P. 2151–2163. WoS. IF 4,101 doi: 10.1007/s00424-014-1648-2

5. Ermakova S.P., Men'shova R.V., Vishchuk O.S., Kim S.-M., Um B.-H., Isakov V.V., Zvyagintseva T.N. Water-soluble polysaccharides from the brown algae *Eisenia bicyclis*: Structural characteristics and antitumor activity // *Algal Research-Biomass Biofuels and Bioproducts*. 2013. V. 2, No. 1. P. 51–58. WoS, Scopus. IF 4,095 doi:10.1016/j.algal.2012.10.12

6. Fedorov S.N., Ermakova S.P., Zvyagintseva T.N., Stonik V.A. Anticancer and cancer preventive properties of marine polysaccharides: some results and prospects // *Mar. Drugs*. 2013. V. 11, No. 12. P. 4876–4901. WoS, Scopus. IF 3,978 doi: 10.3390/md11124876

7. Popov R.S., Ivanchina N.V., Kicha A.A., Malyarenko T.V., Dmitrenok P.S., Stonik V.A. Metabolite profiling of polar steroid constituents in the Far Eastern starfish *Aphelasterias japonica*



using LC–ESI MS/MS // *Metabolomics*. 2014. V. 10, No. 6. P. 1152–1168. WoS, Scopus. IF 3,97 doi: 10.1007/s11306-14-0654-x

8. Dyshlovoy S.A., Venz S., Shubina L.K., Fedorov S.N., Walther R., Jacobsen C., Stonik V.A., Bokemeyer C., Balabanov S., Honecker F. Activity of aaptamine and two derivatives, demethoxyaaptamine and isoaaptamine, in cisplatin-resistant germ cell cancer // *J. Proteomics*. 2014. V. 96. P. 223–239. WoS, Scopus. IF 3,93 doi: 10.1016/j.jprot.2013.11.009

9. Kravchenko A.O., Anastyuk S.D., Isakov V.V., Sokolova E.V., Glazunov V.P., Yermak I.M. Structural peculiarities of polysaccharide from sterile from of Far Eastern red alga *Ahnfeltiopsis flabelliformis* // *Carbohydr. Polymers*. 2014. V. 111. P. 1–9. WoS, Scopus. 3,92 doi: 10.1016/j.carbpol.2014.04.022

10. Yurchenko A.N., Smetanina O.F., Kalinovskiy A.I., Pushilin M.A., Glazunov V.P., Khudyakova Yu.V., Kirichuk N.N., Ermakova S.P., Dyshlovoy S.A., Yurchenko E.A., Afiyatulloev Sh.Sh. Oxirapentyns F–K from the marine-sediment-derived fungus *Isaria felina* KMM 4639 // *J. Nat. Prod.* 2014. V. 77, No. 6. P. 1321–1328. WoS, Scopus. IF 3,95 doi: 10.1021/np500014m

Фукоиданы - сульфатированные полисахариды бурых водорослей. Структура, ферментативная трансформация и биологические свойства / Отв. редакторы: Н.Н. Беседнова, Т. Н. Звягинцева; Рецензенты: В.А. Стоник, Е.В. Маркелова, 2014. - 379 с.– ISBN 577.114:582.272

Морские растения бухты Троицы и смежных акваторий (залив Петра Великого, Японское море). / О.С. Белоус, Т.В. Титлянова, Э.А. Титлянов. – Владивосток: Дальнаука, 2013. – 264 с. ISBN 978–5–8044–1406–2

**15. Гранты на проведение фундаментальных исследований, реализованные при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Российского гуманитарного научного фонда, Российского научного фонда и другие**

56 грантов РФФИ, 1 грант РНФ

1. РФФИ "Изучение механизма ингибирующего действия хитозана и его производных в отношении воспалительного эффекта, стимулированного эндотоксином" 2013-2015 гг. 1365000 руб.

Изучено ингибирующее действие хитозана и его производных на способность липополисахаридов (ЛПС) различной структуры связываться с клетками иммунной системы. Изучено взаимодействие комплексов ЛПС-хитозан с моноцитами и нейтрофилами человека с применением специфических антител к клеточным рецепторам TLR-4 и MD-2. Установлена взаимосвязь между структурой комплексов и их активностью.

2. РФФИ "Изучение структурно-функциональных особенностей лектинов нового класса и перспективы их практического применения" 2014-2016 гг. 1550000 руб.

Проведено исследование структурных характеристик галактозоспецифичного (GalNAc) лектина морской мидии *Stenomytilus grayanus* (CGL). Показано, что лектин CGL вместе с немногочисленными гомологами из двустворчатых моллюсков (Bivalve: Mytilidae)



представляют новое семейство лектинов. Лектин CGL состоит из 150 аминокислотных остатка, включающих три тандемных повтора с высокой степенью идентичности (до 73%) между собой. Установлена кристаллическая структура CGL с топологией  $\beta$ -трилистника с разрешением 2.12 Å. С использованием методов сайт-направленного ПЦР-опосредованного мутагенеза определены функционально значимые остатки CGL. *In silico* анализ комплекса CGL–GalNAc показал, что замещения в мутантах His37Ala, His85Ala Asn119Ala, Asn27Ala, Glu75Ala, Asp127Ala, His129Ala, Pro65Ala и Pro17Ala приводят к уменьшению количества водородных связей либо между лектином и лигандом, либо между аминокислотными остатками, напрямую или косвенно участвующих в связывании лиганда. Расчётная энергия связывания остатков в положении His37, His129, Glu75, Asp127 и His85, Asn27 и Pro17, Asn119 коррелировала с уменьшением муцин-связывающей активности у экспериментально полученных мутантов в 1.4, 2.5, 3.5, 6.0, 6.4 и 12.0 раз соответственно по сравнению с диким типом лектина. Однако у мутанта Pro65Ala лектинная активность оставалась сравнимой с исходной активностью CGL.

3. РФФИ "Синтез, строение и свойства природных и физиологически активных веществ; медицинская химия и прогнозирование различных видов биоактивности" 2014-2016 гг. 1790000 руб.

Выделено десять новых гликозидов из морской звезды *Anthenea aspera* и необычные стероидные метаболиты из морской звезды *Leiaster* sp. Впервые при помощи сочетания масс-спектрометрических методов был исследован состав полярных стероидных соединений морской звезды *Patiria pectinifera*, в результате чего было обнаружено и охарактеризовано 72 стероидных соединений, в том числе ранее неизученных веществ с необычным химическим строением. Изучено влияние различных факторов окружающей среды на стероидный метаболит морской звезды *P. pectinifera*. Показано, что наибольшие метаболические изменения вызываются кормлением, повреждением морских звезд и повышением температуры воды.

4. РФФИ "Биотрансформация полисахаридов бурых водорослей как основа получения и изучения фрагментов, отвечающих за их биологическую активность 2014-2015 1240000 руб.

Из бурых водорослей *Alaria angusta* и *Turbinaria ornata* впервые выделены и охарактеризованы ламинараны и фукоиданы. Показано, что фукоидан из *A. angusta* является сульфатированным и ацетилированным галактофуканом, содержащим основную цепь из 2,4-дисульфатированных 1,3-связанных остатков фукозы с разветвлениями в виде остатков 1,4- и 1,4,6-связанной галактозы. Фукоидан из *T. ornata* (ToF2) содержит основную цепь, построенную из 1,3 связанных остатков фукозы с разветвлениями в виде единичных остатков или коротких цепей из остатков фукозы и галактозы по C2 и C4, и единичных остатков уроновой кислоты по C2. Выделенные фукоиданы ингибируют формирование колоний опухолевых клеток человека *in vitro*.



Из бурой водоросли *Fucus evanescens* различными способами экстракции были получены фукозосодержащие полисахариды. Показано, что антиоксидантное действие обусловлено полифенольными соединениями, содержащимися в образце. По всей видимости, ключевую роль в ранее описанной антиоксидантной активности фукоиданов играют полифенолы.

5. РФФИ "Исследование влияния нуклеаз и гликозидаз морского генеза на формирование биопленок и возможности использования их комплексов в антимикробной терапии и профилактике" 2015-2017 1020000 руб.

С целью дальнейшего исследования действия ферментов морского генеза на штаммы условно-патогенных бактерий *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, отобранных по степени пленкообразующей активности, были использованы рекомбинантные аналоги альфа-галактозидазы  $\alpha$ -PsGal из морской бактерии *Pseudoalteromonas* spp. КММ 701, а также нуклеолитические ферменты морской бактерии *Cobetia amphilecti* КММ 296. Предполагается, что механизм разрыхления биопленок нуклеазами CmNuc и CmEER основан на разрушении внеклеточной ДНК, структурирующей полисахаридный матрикс, тогда как дозозависимый эффект щелочной фосфатазы CmAP связан с сигнальной системой межклеточного общения (*quorum sensing*), приводящий к полному разрушению компонентов матрикса, включая полисахаридные структуры и пили, позволяя клеткам перейти в планктонную фазу жизни. В присутствии альфа-галактозидазы  $\alpha$ -PsGa происходят процессы как гидролиза, так и трансгликозилирования полисахаридных структур, существенно меняющие морфологию внеклеточного матрикса бактерий.

6. РФФИ "Изучение фармакодинамики и поиск молекулярных мишеней кукумариозида A2-2, основного компонента нового иммуномодулирующего препарата «Кумазид» 2014-2016 гг. 1450000 руб.

С помощью метода МАЛДИ-ВП-МС и МАЛДИ-имаджинга выявлены изменения в содержании пептидов и белков спленоцитов селезенки мышей, экспрессия которых регулируется кукумариозидом A2-2 (CA2-2) после внутрибрюшинной инъекции, и установлено пространственное и количественное распределения выявленных мишеней в ткани срезов селезенки. Проведено сравнение полученных результатов с действием липополисахарида из *E. coli*. Методом ПЦР-РВ выявлено усиление экспрессии гена фермента NO-синтазы, принимающего участие в иммунном ответе в иммунокомпетентных клетках мыши при воздействии CA2-2.

7. РФФИ "Взаимосвязь структурных особенностей и биологической активности сульфатированных полисахаридов красных водорослей" 2014-2016 гг. 1630000 руб.

Получены основные фрагменты каппа/бета каррагинана из водоросли *Tichocarpus crinitus* с разной степенью полимеризации и доказана его гибридная структура. Получены предварительные данные о структуре полисахарида, выделенного из репродуктивной формы красной водоросли *A. flabelliformis*. Выбраны оптимальные условия культивирования штаммов - продуцентов специфических ферментов, участвующих в гидролизе различных типов каррагинанов.



8. РФФИ "Морские природные соединения-модуляторы активности ядерного транскрипционного фактора AP-1" 2013-2015 гг. 1399300 руб.

Была изучена канцер-превентивная и цитотоксическая активности ряда вторичных метаболитов из морских беспозвоночных, в том числе, трех алкалоидов, выделенных ранее из морской губки *Aaptos* sp. ааптамина, деметилоксиааптамина и изоааптамина, и трех тритерпеновых гликозидов из голотурий. Было показано, что исследованные соединения демонстрируют противоопухолевую активность и модулируют AP-1, NF- $\kappa$ B и p53-зависимую транскрипционную активность в мышинных JB6 Cl 41 клетках.

9. РФФИ "Исследование физико-химических свойств, биологической активности и молекулярных основ доменной организации углеводов-связывающих белков из двустворчатых моллюсков" 2014-2015 гг. 1140000 руб.

Установлено, что лектины обладают иммуномодулирующей активностью. Лектин CGL в высоких концентрациях стимулирует синтез провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6 и IFN- $\gamma$  в клетках периферической крови человека. В низкой концентрации снижает уровень противовоспалительного цитокина IL-10, в высокой концентрации снижает его сверхэкспрессию при стимуляции клеток LPS. Лектин MTL стимулирует спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . В случае индукции клеток LPS наблюдалось некоторое снижение уровня цитокинов, особенно при низкой концентрации лектина. На продукцию IL-4 MTL не оказывал какого-либо влияния.

10. РФ «Разработка концепции создания тканеспецифических цитопротекторов на основе биологически активных веществ морского генеза» 2014-2016 гг. 60 млн. руб.

Впервые проведен широкомасштабный скрининг более 200 соединений морского генеза различной химической природы, обладающих значительным медицинским потенциалом, в том числе соединений, полученных с помощью химического синтеза и рекомбинантных аналогов пептидов актиний. Определены параметры отбора эффективных цитопротекторов (параметры скрининга соединений), а также критерии отбора наиболее эффективных соединений-кандидатов для последующего углубленного анализа и создания препаратов-цитопротекторов. По результатам исследований выбраны следующие соединения, удовлетворяющие изложенным выше критериям: пептиды актиний (ингибиторы протеиназ, нейротоксины), каротиноиды морских звезд (астаксантин), пигменты морских ежей (эхинохром и его производные) и полигидроксистероиды морских звезд. Даны рекомендации и предложены подходы для установления молекулярного механизма их цитопротекторного действия. Осуществлен анализ причин, вызывающих заболевания сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Показано, что наиболее эффективными будут тканеспецифические цитопротекторы, воздействующие на наибольшее количество патофизиологических процессов.

**16. Гранты, реализованные на основе полевой опытной работы организации при поддержке российских и международных научных фондов. Заполняется орга-**



низациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».

Информация не предоставлена

## **ИННОВАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

### **Наиболее значимые результаты поисковых и прикладных исследований**

#### **17. Поисковые и прикладные проекты, реализованные в рамках федеральных целевых программ, а также при поддержке фондов развития в период с 2013 по 2015 год**

Информация не предоставлена

### **Внедренческий потенциал научной организации**

#### **18. Наличие технологической инфраструктуры для прикладных исследований**

Опытно-экспериментальное производство Института (ОЭУ ТИБОХ ДВО РАН) организовано для отработки технологий производства биопрепаратов из морского, наземного и микробиологического сырья, а также для получения опытных партий этих веществ. Производство размещено в специально оборудованном здании на берегу Амурского залива, имеются также экспериментальные участки в главном корпусе ТИБОХ и на Морской экспериментальной станции. В здании опытно-экспериментальной установки ТИБОХ размещено современное технологическое оборудование, в том числе реакторы, экстракторы, испарители, аппараты для ультрафильтрации, капсулирования и таблетирования, система подготовки воды и др. Разработано много технологических документов (опытно-промышленные регламенты, временные фармакопейные статьи, ТУ, ТИ), в том числе, на новые, еще только создаваемые препараты.

В настоящее время, функционирует 1-ая очередь ОЭУ ТИБОХ ДВО РАН, представляющая собой отдельное здание общей площадью 2500 кв. м. В ее состав входят четыре опытно-экспериментальных участка.

Участок экстракции органическими растворителями

Предназначен для получения субстанций лекарственных препаратов и биологически активных добавок из природного сырья с использованием органических растворителей. Это накладывает определенные требования к исполнению самого участка. Так, он оснащен современной системой пожарной безопасности. Тушение очагов возгорания производится автоматически водяной пылью, а энергия возможного взрыва, кроме оконных проемов, отводится за счет выносного потолка. Участок имеет два независимых входа/выхода и оснащен системой фильтрации воздуха.



На участке установлена батарея перколяторов, имеется современное микрофльтрационное, выпарное и мобильное емкостное оборудование.

#### Участок водной экстракции

Предназначен для получения субстанций лекарственных препаратов и биологически активных добавок из природного сырья с использованием воды или водных растворов. На участке установлены реакторы, имеется микрофльтрационное, мобильное емкостное оборудование, нутч-фильтр, центрифуга, тепловая сушильная установка.

#### Участок синтеза

Предназначен для получения субстанций лекарственных препаратов путем химического синтеза. Оснащен вытяжными шкафами для работы с пилотными установками, фармреактором, реактором для проведения реакций при температуре выше температуры кипения используемого растворителя (избыточное давление пара до 5 атм.), термостатами для поддержания температуры реакционных сред в широком диапазоне, экстрактором, роторным испарителем.

#### Участок готовых форм

Предназначен для изготовления капсульных и таблеточных форм лекарственных препаратов и биологически активных добавок, их первичной и вторичной упаковки.

Выполнен по требованиям международных правил GMP и содержит капсульный и таблеточный автоматы, установки для приготовления растворов, смесей сухих ингредиентов, гранулятор-смеситель-увлажнитель, автомат для подсчета капсул/таблеток.

Работу участка готовых форм обеспечивает кондиционер, поддерживающий заданные значения чистоты воздуха, температуры и влажности.

Работу указанных участков обеспечивают следующие подразделения и установки:

- лаборатория постадийного контроля;
- установка для получения воды очищенной;
- подразделение для обеспечения опытно-экспериментальных участков паром, вакуумом, сжатым воздухом (в том числе чистым, без воды и масла), при необходимости, горячей водой;
- установка для регенерации растворителей;
- отделение для мойки и стерилизации;
- чистый (ламинарный) бокс и шкаф;
- прачечная. помещения для хранения и подготовки сырья и хранения готовой продукции.

Описание основных прикладных результатов и разработок.

1. Лекарственный препарат "Максар". Регистрационный номер Р N003294/01. Торговое название препарата: МАКСАР®.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.



Фармакотерапевтическая группа: гепатопротективное средство растительного происхождения. Одна таблетка содержит 60 мг экстракта маакии амурской древесины в качестве активного вещества.

Фармакологические свойства:

Терапевтический эффект препарата Максар® обусловлен комплексом биологически активных веществ сухого экстракта из древесины маакии амурской, важнейшими из которых являются изофлавоны, птерокарпаны, мономерные и димерные транс-стильбены. Препарат Максар® обладает гепатопротективным, желчегонным действием, способствует нормализации нарушенной гистоархитектоники печени, при этом уменьшается количество некротизированных гепатоцитов, устраняется белковая и жировая дистрофия паренхимы печени. Максар® ингибирует реакции перекисного окисления липидов; улучшает дыхательную функцию митохондрий; стабилизирует мембрану лизосом и тормозит освобождение некротогенных гидролаз, включая фосфолипазу А; стимулирует процессы окисления и конъюгации ксенобиотиков, глюкуронирования билирубина; повышает экскреторную функцию печени; уменьшает гиперферментемию (аминотрансферазы, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза). При хроническом гепатите препарат, подавляя стимулированный продуктами липопероксидации синтез коллагена и глюкозаминогликанов, сдерживает формирование фиброза внутри печеночных долек, оказывая антинекротическое и противовоспалительное действие. Максар® оказывает холеретический эффект: увеличивает скорость секреции желчи и экскреции в нее жирных кислот, билирубина и холестерина.

## 2. Сироп бальзамный "Марилайф".

Бальзамный сироп Марилайф представляет собой композицию, содержащую мёд натуральный, сахар, янтарную, аскорбиновую кислоты, плоды шиповника, боярышника, бурые водоросли, левзею, аир, девясил, алтей, кориандр, тмин, полынь горькую, душицу, череду, шалфей, бруснику, ромашку аптечную, бессмертник песчаный, фенхель, можжевельник, ферментный гидролизат молока лососёвых рыб, мускула морского гребешка. Содержит в своём составе макро-микроэлементы, витамины, аминокислоты, фукоидан, альгиновые кислоты, производные нуклеиновых кислот от нуклеозидов до олигонуклеотидов, лецитин, спермидин, антиоксидантный набор флавоноидов и растительных полифенолов.

Состав обладает антитоксическим, гипохолестеринэмическим, ноотропным, противовоспалительным, противовирусным, противомикробным, нормализует мозговое кровообращение, работу нейроэндокринной, кровеносной, иммунной, пищеварительной, лимфатической, кроветворной систем. Сироп-бальзам способствует восстановлению гомеостаза организма и проявляет адаптогенный эффект, повышая неспецифическую сопротивляемость организма к факторам внешней и внутренней среды.

## 3. Медовая композиция с экстрактом морского ежа «Золотой Рог».

Серия пищевых добавок на основе приморского меда и биологически-активных веществ из морских гидробионтов и лекарственных трав с кардиопротекторными и противовоспалительными свойствами. Рекомендуются как тонизирующие добавки для коррекции фи-



зиологических функций людей, подверженных действию психологических стрессов, метаболическим нарушениям, бактериальным и вирусным инфекциям. Длительное использование продуктов выражается в благотворном системном фармакологическом действии на организм человека.

#### **19. Перечень наиболее значимых разработок организации, которые были внедрены за период с 2013 по 2015 год**

Введен в хозяйственный оборот лекарственный препарат «Максар» (индустриальный партнёр – ОАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»).

Разработаны и введены в хозяйственный оборот следующие функциональные продукты питания: медовая композиция с экстрактом морского ежа «Золотой рог», сироп бальзамный «Марилайф».

### **ЭКСПЕРТНАЯ И ДОГОВОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ**

#### **Экспертная деятельность научных организаций**

#### **20. Подготовка нормативно-технических документов международного, межгосударственного и национального значения, в том числе стандартов, норм, правил, технических регламентов и иных регулирующих документов, утвержденных федеральными органами исполнительной власти, международными и межгосударственными органами**

2

1. Регистрационное удостоверение Р N002363/01 лекарственного препарата Гистохром (раствор для внутривенного введения, 10 мг/мл) для медицинского применения - Министерство здравоохранения РФ, 12.08.2013

2. Регистрационное удостоверение Р N002363/02 лекарственного препарата Гистохром (раствор для внутривенного введения, 0,2 мг/мл) для медицинского применения - Министерство здравоохранения РФ, 26.02.2013

#### **Выполнение научно-исследовательских работ и услуг в интересах других организаций**

#### **21. Перечень наиболее значимых научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ и услуг, выполненных по договорам за период с 2013 по 2015 год**

Научно-исследовательские:

"Таксономическая характеристика морских микроорганизмов. Установление структуры и механизма действия вторичных метаболитов морских бактерий и грибов" по договору с ДВФУ.



"Разработка рекомендаций по применению аборигенных штаммов-деструкторов нефти и нефтепродуктов в производственной деятельности АО "ВНХК" по договору с ДВФУ

"Таксономическая характеристика морских микроорганизмов. Установление структуры и механизма действия вторичных метаболитов морских бактерий и грибов" по договору с ДВФУ.

Технологические:

Производство опытной партии лекарственной субстанции "Маакии амурской экстракт сухой" по договору с ООО "Мирфарм".

"Оптимизация технологии производства препаратов серии Гистохром" по договору с ООО "МТ-центр".

**Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации в соответствующем научном направлении (представляются по желанию организации в свободной форме)**

**22. Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации в соответствующем научном направлении, а также информация, которую организация хочет сообщить о себе дополнительно**

ТИБОХ ДВО РАН - единственная в стране научная организация, которая выделяет и структурно изучает новые низкомолекулярные морские природные соединения, изучает их биомедицинский потенциал. Проводятся здесь и исследования различных морских биополимеров. В нашей организации валидно описано большое число новых видов микроорганизмов, больше, чем в любом другом учреждении страны. В Институте выполняются молекулярно-генетические исследования морских микроорганизмов для биотехнологических целей и получения на этой основе рекомбинантных ферментов уникальной специфичности. Один из немногих в стране, Институт не только разрабатывает новые лекарственные средства, диагностикумы, биологически активные добавки к пище, продукты функционального питания на основе морского сырья, но и организует выпуск их опытных партий, а также получает субстанции для промышленного производства.

Институт проводит ряд совместных исследований с азиатскими странами (Республика Корея, Социалистическая республика Вьетнам, Китайская народная республика и др.), сотрудничество с которыми значительно повышает научный потенциал организации.

ФИО руководителя

*Степанов В. А.*

Подпись

Дата

