**Бис-модифицирование макролидного антибиотика натамицина**

***Процько А.А.1,2, Омельчук О.А.2***

*Студент, 5 курс специалитета*

*1Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,  
факультет химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, Москва, Россия*

*2Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия*

*E-mail:*[*anyapost2012@yandex.ru*](mailto:anyapost2012@yandex.ru)

Натамицин - макролидный полиеновый противогрибковый антибиотик широкого спектра действия, который повсеместно используется в качестве консерванта в пищевой промышленности, а также применяется для местного лечения микозов кожи и слизистых оболочек. Несмотря на интенсивное и продолжительное применение полиеновых антибиотиков, случаи возникновения резистентности к натамицину или перекрестной резистентности к другим полиенам практически не встречаются [1]. Ряд недостатков природных полиеновых антибиотиков (крайне низкая биодоступность, высокая нефротоксичность и гемолитическая токсичность при системном применении), ограничивает их использование как препаратов первого выбора для лечения системных микозов.

С целью создания новых полусинтетических противогрибковых средств для лечения системных микозов была синтезирована серия бис-модифицированных натамицина: *N*'-алкилированные *N*-(2-гидроксиэтил)амиды натамицина и *N*'-ацилированные (2-аминоэтил)амиды натамицина. Первая серия была получена в два этапа: конденсация натамицина с гидроксиламином и последующее алкилирование аминогруппы микозамина взаимодействием с различными альдегидами в присутствии цианборгидрида натрия. Вторая серия была получена ацилированием аминогруппы микозамина активированными эфирами аминокислот и последующей конденсацией полученных производных с этилендиамином. Противогрибковая активность производных натамицина была исследована в отношении панели штаммов *Candida* spp. и *Aspergillus fumigatus*. Токсичность для клеток млекопитающих была определена в отношении постнатальных фибробластов человека (HPF) и эмбриональных клеток почек человека (HEK293). Для производных отмечалось значительное улучшение растворимости и снижение токсичности.



Схема 1. Синтез бис-модифицированных производных натамицина

**Литература**

1. Streekstra H., Verkennis A.E.E., Jacobs R. et al. Fungal strains and the development of tolerance against natamycin // Int. J. Food Microbiol. 2016. Vol. 238. P. 15–22.