



Антибиотики и факторы бактериальной резистентности к ним II

11-12 ноября 2024

Сборник тезисов
и программа
школы-конференции

**Антибиотики
и факторы
бактериальной
резистентности к ним**

II

11-12 ноября 2024

Сборник тезисов
и программа
школы-конференции

Москва • ИМБ РАН



ПРОГРАММА ШКОЛЫ-КОНФЕРЕНЦИИ

11 ноября 2024, понедельник

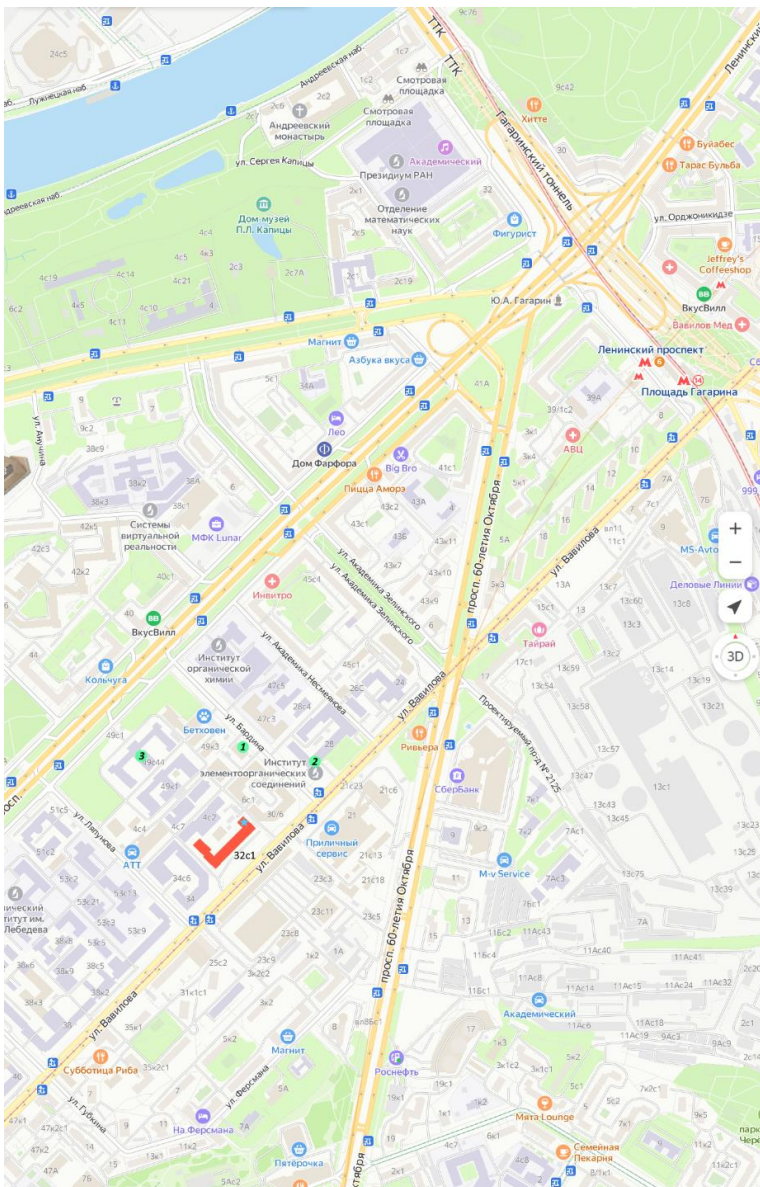
10:00	Открытие школы-конференции Митькевич Владимир Александрович	Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)
10:10	Резистентность к антибактериальным препаратам. Угрозы и поиски выхода Кочетков Сергей Николаевич	Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)
10:30	Нуклеозидные ингибиторы микобактерий Макаров Дмитрий Александрович	Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)
10:50	Секреты выживания <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Шаскольский Борис Леонидович	Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)
11:30	Адъюванты антибиотиков – перспективный путь борьбы с антибиотикорезистентностью Николаев Юрий Александрович	Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук (г. Москва)
12:15	Обеденный перерыв	
13:20	Механизмы мембранной активности антимикробных пептидов Батищев Олег Вячеславович	Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина (г. Москва)
14:00	Разработка новых антибактериальных соединений и потенциаторов их действия Тихомиров Александр Сергеевич	Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе (г. Москва)
14:30	Экспресс-презентация участников постерной сессии	
15:15	Кофе-брейк	
15:50	Синтетические олигосахариды как основа для создания вакцины против <i>Klebsiella pneumoniae</i> Крылов Вадим Борисович	Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (г. Москва)
16:30	Cys-/Met-метаболизм в микроорганизмах как мишень для воздействия потенциаторов антибиотиков Сольев Павел Николаевич	Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)
17:00	Ангуциклины, производимые <i>Streptomyces spp.</i>, как источник вдохновения при разработке подходов скелетного редактирования Михайлов Андрей Андреевич	Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (г. Москва)

12 ноября 2024, вторник

10:00	Вступительное слово Митькевич Владимир Александрович	<i>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)</i>
10:10	Молекулярные механизмы возникновения антибиотикорезистентности Прошкин Сергей Александрович	<i>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)</i>
10:50	Бактериофаги и факторы бактериальной резистентности к ним Кульбачинский Андрей Владимирович	<i>Институт биологии гена Российской академии наук (г. Москва)</i>
11:30	Поиск и разработка новых антибактериальных пептидов с помощью различных методов машинного обучения Болатчиев Альберт Добаевич	<i>Ставропольский государственный медицинский университет (г. Ставрополь) ООО «Альбиоген» (г. Москва)</i>
12:15	Обеденный перерыв	
13:20	Аналоги полиаминов, глутамата и метионина с антибактериальной активностью Хомутов Алексей Радиевич	<i>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)</i>
14:00	Создание антибактериальных металлокомплексных соединений Уварова Марина Александровна	<i>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук (г. Москва)</i>
14:40	Постерная сессия	
15:40	Кофе-брейк	
16:00	Антибиотики в детской стоматологии Ханиев Анзор Анатольевич	<i>Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России (г. Москва)</i>
16:30	Механизмы множественной лекарственной устойчивости у бактерий Карпов Дмитрий Сергеевич	<i>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)</i>
17:10	Закрытие школы-конференции Митькевич Владимир Александрович	<i>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (г. Москва)</i>



ИНФОРМАЦИЯ О МЕРОПРИЯТИИ



Адрес для корреспонденции: ГПС-1, 199991, Москва, ул. Вавилова, д. 32, ИМБ РАН

Транспорт: м. «Ленинский Проспект» (выход №6) или МЦК «Площадь Гагарина», далее две остановки трамвая №14 или №39 до ост. «Улица Бардина». Здание ИМБ РАН отмечено на карте.

Питание: В ИМБ РАН нет собственной столовой. На карте обозначены соседние учреждения со столовыми, где возможно пообедать во время перерыва: Кафе «Уют-Буфет» (1), ИНЭОС РАН (2), ИМЕТ РАН (3).

Техническая поддержка: Участникам устных докладов и экспресс-презентаций будет предоставлено оборудование для доклада (компьютер, проектор, указка, микрофон). Участникам постерной сессии будут обеспечены стенды и расходные материалы для вывешивания постера (формат А0).

Запланирована трансляция устных докладов онлайн (информация появится на сайте конференции).

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт Молекулярной Биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук

Оргкомитет конференции:

*Митькевич Владимир Александрович – д.б.н., чл.-корр РАН,
председатель оргкомитета;*

Сольев Павел Николаевич – к.х.н., зам. председателя оргкомитета;

Земская Анастасия Сергеевна – секретарь оргкомитета;

Анашкина Анастасия Андреевна – к.ф.-м.н., секретарь оргкомитета;

Иванов Георгий Анатольевич – техническое сопровождение

Контактный E-mail:

eimb-events@yandex.ru



СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Исследование антимикробного действия координационных соединений германия *in vitro*.

Н.А. Александрова, Н.И. Игнатова, А.В. Кадомцева, М.И. Заславская

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

e-mail: natalyuskova@rambler.ru

Цель исследования. Изучить биоцидную активность соединений германия в отношении микроорганизмов группы ESCAPE и микромицетов рода *Candida*

Материалы и методы. В исследовании использовали клинические изоляты *Staphylococcus aureus* 4 штамма, *Escherichia coli* 4 штамма, *Pseudomonas aeruginosa* 3 штамма, *Klebsiella pneumoniae* 4 штамма, *Acinetobacter baumannii* 2 штамма, *Enterococcus faecalis* 4 штамма, *Candida albicans* 3 штамма, *C. glabrata* 2 штамма, *C. krusei* 2 штамма, *C. auris* 3 штамма. Суточную культуру бактерий получали на мясо-пептонном агаре, микромицеты культивировали на среде Сабуро (24ч 37⁰С). Затем готовили микробную взвесь (0,5 McFarland) в среде ТСБ для бактерий и в бульоне Сабуро для микромицетов. Для определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) готовили растворы соединений германия с концентрацией 200 мг/мл, 100 мг/мл, 50 мг/мл, 20 мг/мл, 10 мг/мл и 5 мг/мл. Полученные растворы соединяли с микробной взвесью в равных объемах (по 150 мкл) вносили в пробирки типа эппендорф и инкубировали (24 ч, 37⁰С). В контроле использовали стерильный физиологический раствор. После инкубации визуально оценивали наличие роста. Минимальную концентрацию действующего вещества, при которой отсутствовал видимый рост принимали за МИК. Из пробирок с отсутствием видимого роста производили высеив на плотную питательную среду, посеив инкубировали (24 ч, 37⁰С.). Затем оценивали наличие роста. Минимальную концентрацию вещества, приводящую к гибели микроорганизмов (отсутствие роста бактерий при высеиве на плотную питательную среду) считали за МБК.

Оценивали биоцидное действие соединений германия на клетки буккального эпителия. Эпителиоциты получали от здоровых доноров натошак путем соскоба с внутренней поверхности щеки, инкубировали с исследуемыми химическими соединениями в течение 1ч при 37 °С. После чего оценивали процент живых и мертвых клеток эпителия с помощью теста с трипановым синим.

Результаты. Было установлено, что исследуемые соединения германия обладают бактерицидным и фунгицидным эффектом разной степени выраженности. Лучшая бактерицидная активность была установлена у образца №8 $\text{GeO}_2 + \text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$. МИК находилась в диапазоне от 2,5-25 мг/мл, МБК – в диапазоне 10-100 мг/мл. Выраженной антифунгальной активностью обладало соединение германия с гистидином $[\text{Ge}(\text{His})_2](\text{OH})_2$. МИК концентрация не превышала 10 мг/мл в отношении исследуемых штаммов микромицетов. Биоцидный эффект этих соединений в отношении клеток человека не установлен.

Соединения №6 и 7 не обладали биоцидными свойствами в отношении исследуемых культур. Соединение германия №1 обладало слабым бактериостатическим действием, при концентрации вещества 100мг/мл. Последний образец обладал сходным антибактериальным и антифунгальным действием. МИК в отношении исследуемых микроорганизмов составляла 10мг/мл. МБК и МФК не были установлены, т.к. превышали максимальную исследуемую концентрацию МБК/МФ более 100мг/мл).

Выводы. Исследуемые органические соединения германия обладают биоцидной активностью в отношении бактерий и микромицетов. Лучшим бактерицидным действием обладает соединение германия $\text{GeO}_2 + \text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, лучший антифунгальным действием - соединение $[\text{Ge}(\text{His})_2](\text{OH})_2$.

Бактерицидная активность тетрапиррольных макрогетероциклов (порфиринов) в отношении антибиотикорезистентных госпитальных штаммов стафилококков

А.А. Бурашникова¹, Д.В. Квашнина¹, И.Ю. Широкова¹, Н.А. Белянина¹, Ж.В. Боева¹, О.В. Ковалишена¹, С. А. Сырбу², Н. Ш. Лебедева²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Российская Федерация;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново, Российская Федерация.

e-mail: burashnikova.nastasya@mail.ru

Фотодинамическая инактивация микробных клеток – перспективный способ борьбы с возбудителями инфекционных болезней, в том числе и проявляющими свойства антибиотикорезистентности [1]. Метод основан на фотохимической реакции с участием молекул нетоксичного красителя (фотосенсибилизатора) в присутствии низкоинтенсивного видимого света с выделением активных форм кислорода, вызывающих гибель клеток. В качестве фотосенсибилизаторов были выбраны три соединения порфиринов: 1) триодид 5-[4'-(1'',3''-бензотиазол-2''-ил) фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-3'-ил) порфирина (S-por); 2) триодид 5-[4'-(1'',3''-бензоксазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метил-пиридин-3'-ил) порфирина (O-por); 3) триодид 5-[4-(N-метил-1'',3''-бензимидазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метил-пиридин-3'-ил) порфирина (N-por). Видовая структура выборки микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП): *S. aureus* (n=7; 38,9%), *S. epidermidis* (n=3; 16,7%), *S. haemolyticus* (n=5; 27,8%), *S. hominis* (n=2; 11,1%), *S. warneri* (n=1; 5,6%). До 78% тестируемых штаммов проявляли резистентность к 1-7 антибиотикам. Бактерицидную активность оценивали при помощи методики «лизисного пятна». Облучали культуры светодиодной лампой (20 Вт) в течение 10, 15, 30 и 60 минут.

Для 77,8% штаммов (n=14; 95% ДИ 20,1-97,5) с разным профилем резистентности все три соединения обеспечили полный лизис культур уже после 10 минут облучения. Из полностью чувствительных к антибиотикам штаммов (n=4) бактерицидная активность была максимальной для всех, кроме одного (*S. aureus* 134). N-por показал наименьшую литическую активность — среди проявляющих антибиотикорезистентность штаммов (n=14) два штамма были к нему устойчивы. Полной нечувствительности стафилококков одновременно ко всем трем соединениям порфиринов не зафиксировано.

Таким образом, протестированные фотосенсибилизаторы эффективны против антибиотикорезистентных штаммов стафилококков в планктонной форме, что прогнозирует перспективы их использования в качестве противомикробных препаратов.

Список литературы:

1. Aroso R.T., Schaberle F.A., Arnaut L.G., Pereira M.M. Photodynamic disinfection and its role in controlling infectious diseases. Photochem Photobiol Sci, 2021, 20 (15), 1497–1545. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43630-021-00102-1>.

Благодарности: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01087, <https://rscf.ru/project/23-75-01087/>.

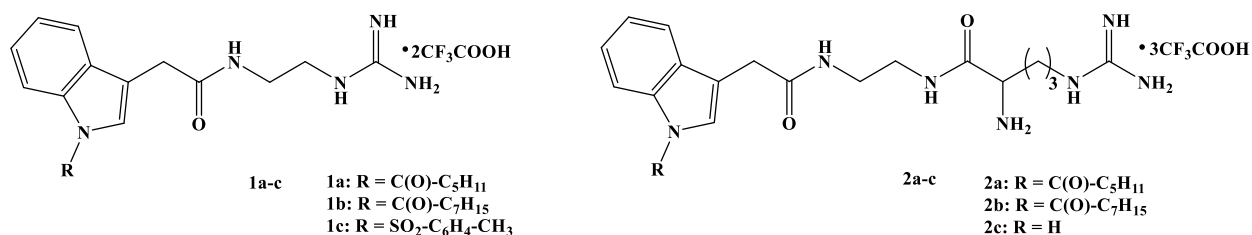
Производные индолилуксусной кислоты, содержащие гуанидиновую группу, с потенциальной антибактериальной активностью

Г.А. Бухарин, А.Ю. Михайлова, У.А. Буданова, Ю.Л. Себякин

РТУ МИРЭА Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова

e-mail: glebuh@mail.ru

Индол-содержащие соединения являются многообещающей основой антибиотиков, проявляющих активность по отношению к широкому спектру грамположительных и грамотрицательных патогенных бактерий, а также грибкам [1]. Показано, что N-замещенные индолы способны проявлять высокую антибактериальную активность [2]. Цель данной работы – осуществление выбора структур на основании данных молекулярного моделирования и синтез производных индолилуксусной кислоты, содержащих гуанидиновую группу, с потенциальной антибактериальной активностью. В качестве мишеней были выбраны триптофанил-tРНК-синтетаза, белок клеточного деления цитоскелета FtsZ, ДНК-праймаза, ДНК-гираза, оксидоредуктаза MurB, которые являются специфичными для бактериальных организмов и активно исследуются для разработки новых антибактериальных средств. Докинг позволил определить 6 целевых соединений-лигандов **1a-c**, **2a-c**, обладающих перспективой эффективно связываться и взаимодействовать с бактериальными биомишенями и потенциально проявлять биологическую активность в качестве антибактериальных средств.



Разработана схема синтеза целевых соединений, структура которых состоит из индольного каркаса с различными заместителями: гидрофобного домена, включающего алкильные цепи (C₆ или C₈), тозилный фрагмент, этилендиаминовый линкер и гидрофильный домен – гуанидиновую группу, полученную из остатков тиомочевины или L-аргинина.

Изучена антимикробная активность в отношении *E. coli* и *B. subtilis* и цитотоксичность полученных соединений на линии клеток НЕК 293. Значения МИК для всех соединений составляют 6,25 мкг/мл, что сопоставимо с активностью известных антибиотиков в отношении *E. Coli*. Показано, что синтезированные производные индолилуксусной кислоты низкотоксичны по отношению к рассматриваемой культуре клеток. Значения IC₅₀ для соединений **1a-c** и **2a,b** выше 500 мкг/мл, для соединения **2c** – 100 мкг/мл

Список литературы:

1. Nieto M.J.; Lupton H.K. Indole and Indoline Scaffolds in Antimicrobials: Overview, Synthesis and Recent Advances in Antimicrobial Research. *Curr Med Chem*. 2021, 28 (24), 4828-4844. DOI: 10.2174/0929867327666201102114923
2. Tiwari S.; Kirar S., Banerjee U.C.; Neerupudi K.B.; Singh S., et al. Synthesis of N-substituted indole derivatives as potential antimicrobial and antileishmanial agents. *Bioorg Chem*. 2020, 99: 103787. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103787

Поиск биологически активных соединений меди(II): координационные соединения с ацилгидразами на основе пиридинкарбальдегидов

А.Е. Владимирова^{1,2}, А.К. Матюхина², Е.Н. Зорина-Тихонова²,
М.А. Шмелев², М.А. Кискин², И.Л. Еременко².

¹ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва;

² Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва.

e-mail: alex.vl2634@gmail.com

Комплексообразование биоактивного органического соединения с биометаллом позволяет получать широкоуниверсальные вещества и сочетать различные виды активности, которые могут взаимно усиливать друг друга [1]. Ацилгидразоны обладают доказанными антибактериальными и протистоцидными свойствами [2]. Известно, что медь(II) – важный элемент организма млекопитающих – отвечает за важные биологические процессы, такие как окислительно-восстановительные реакции и транспорт кислорода [3].

В данной работе изучено влияние заместителей в ацилгидразоновых лигандах и условий синтеза на строение образующихся комплексов Cu(II). Наиболее устойчивые на воздухе соединения и соответствующие ацилгидразоны исследованы на антибактериальную активность в отношении штаммов *S. Aureus*, *S. Pneumoniae*, *E. faecalis*, *B. Cereus*, *S. typhimurium*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. Coli*, и протистоцидную активность против *Colpoda Steinii*. Показано, что моноядерный комплекс [Cu(EtOH)(L)(NO₃)] (рис.1) обладает сочетанной протистоцидной и антибактериальной активностью, и почти в 8 раз эффективнее хлорохина – противомаларийного препарата. Для исследования возможностей практического применения данного комплекса в качестве лечебного средства в медицине и ветеринарии был определен класс токсичности через максимально переносимые дозы у лабораторных мышей при внутрибрюшинном введении.

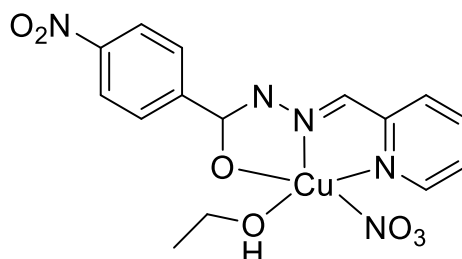


Рис. 1. Строение комплекса [Cu(EtOH)(L)(NO₃)]

Список литературы: 1. Sreeja, P.B.; Kurup, M.R.P.; Kishore, A.; Jasmin, C. Spectral characterization, X-ray structure and biological investigations of copper(II) ternary complexes of 2-hydroxyacetophenone 4-hydroxybenzoic acid hydrazone and heterocyclic bases. *Polyhedron*. **2004**, *23*, 575-581. DOI: 10.1016/j.poly.2003.11.005

2. Socea, L.-I.; Barbuceanu, S.-F.; Pahontu, E.M.; Dumitru, A.-C.; Nitulescu, G.M.; Sfetea, R.C.; Apostol, T.-V. Acylhydrazones and Their Biological Activity: A Review. *Molecules*. **2022**, *27*(24), 8719. DOI: 10.3390/molecules27248719

3. Kendur, U.; Chimmalagi, G.H.; Patil, S.M.; Gudasi, K.B.; Frampton, C.S.; Budri, M.B.; Mangannavar, C.V.; Muchchandi, I.S. Mononuclear Co(III), Ni(II) and Cu(II) complexes of tridentate di-tert-butylphenylhydrazone: Synthesis, characterization, X-ray crystal structures, Hirshfeld surface analysis, molecular docking and *in vivo* anti-inflammatory activity. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*(6), e4337. DOI: 10.1002/aoc.4337

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 22-73-10199.

Изучение действия оригинального соединения Pgr056 на лекарственно-устойчивые штаммы *Mycobacterium tuberculosis* и исследование эффективности его комбинаций с противотуберкулезными препаратами

Дементьева К. А.^{1,2}, Салина Е.Г.², Макаров В.А.²

1 – РХТУ, Факультет биотехнологии и промышленной экологии, Кафедра биотехнологии, Москва, Россия, e-mail: tukzar674@mail.ru;

2 – Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Россия, e-mail: elenasalina@mail.ru

Туберкулез является глобальной угрозой для здоровья людей во всем мире, унося ежегодно около полутора миллионов жизней, при этом число зарегистрированных новых случаев заболевания составляет около 9 миллионов в год [1]. Одной из главных сложностей лечения туберкулеза является появление и активное распространение штаммов *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью, поскольку треть летальных случаев, обусловленных устойчивостью возбудителей инфекций к противомикробным препаратам, приходится на долю лекарственно-устойчивого туберкулеза [2,3]. Текущие схемы лечения туберкулеза требуют комбинации нескольких препаратов и большой продолжительности лечения: от 6 месяцев для лекарственно-чувствительного туберкулеза и до 20 месяцев и более для туберкулеза, вызванного штаммами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Необходим поиск новых лекарственных препаратов с оригинальным механизмом действия, направленных на повышение эффективности противотуберкулезной терапии. Ранее было обнаружено, что оригинальное производное класса пираноиндолов Pgr056 обладает ингибирующей активностью в отношении *M. tuberculosis H37Rv* (МИК 0,3 мкг/мл) [4, 5]. Нами было установлено, что Pgr056 активен в отношении лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, включая клинические изоляты с МЛУ, и обладает бактерицидной активностью, снижая количество жизнеспособных бактерий на 99% за 7 дней инкубации в концентрации 5 мкг/мл. Также Pgr056 обладает выраженной противотуберкулезной активностью в модели хронического туберкулеза *in vivo*, достоверно снижая количество бактерий в легких инфицированных мышей после 4-недельной терапии, и характеризуется низким токсическим действием. Кроме того, Pgr056 в сочетании с бедаквилином проявляет синергетический ингибирующий эффект на клетки *M. tuberculosis H37Rv*. Сочетание Pgr056 с такими противотуберкулезными препаратами, как изониазид, моксифлоксацин, претоманид и линезолид, хотя и не приводило к синергетическому ингибирующему действию на клетки *M. tuberculosis H37Rv*, не вызывало и антагонистического эффекта. Эффективность оригинального производного класса пираноиндолов Pgr056 в отношении лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, его выраженная бактерицидная активность *in vitro* и *in vivo* и синергетический эффект в комбинации с бедаквилином открывает перспективу его внедрения в существующие терапевтические схемы лечения.

Список литературы:

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023. Глобальный доклад о туберкулезе 2023 (who.int) (дата обращения 16.09.2024);
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022; 399(10325):629-655.
3. Salari N, et al. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty. 2023 12(1):57.
4. Макаров В. А.; Лепешкин А. Ю.; Монахова Н. С.; Салина Е. Г. Пираноиндолы с противотуберкулезной активностью. Патент RU 2 675 240 C1, 2018
5. Monakhova N, et al. Design and Synthesis of Pyrano[3,2-b]indolones Showing Antimycobacterial Activity. ACS Infect Dis. 2021 7(1):88-100.

Синтез и исследование активности новых спирогетероциклических соединений в отношении антибиотикорезистентных штаммов микобактерий

Д.А. Денискин, К.Ю. Комарова, А.Ю. Лукин, Л.В. Виноградова, А.Е. Полякова

МИРЭА – Российский технологический университет, институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, г. Москва.

e-mail: deniskin.02d@mail.ru

Появление новых штаммов антибиотикорезистентных микобактерий представляет глобальную проблему для здравоохранения. Соединение 1 способно селективно ингибировать микобактериальный переносчик мономиколата трегалозы MmpL3 [1]. Мы предположили, что введение полярных заместителей по 4 положению спироцикла позволит понизить липофильность соединения 1 и улучшить его ADMET-свойства.

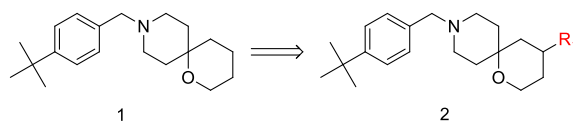


Рис. 1. Дизайн нового ряда производных 1-окса-9-азаспиро[5.5]ундекана

Синтез осуществляли с использованием циклизации Принса. Разработанный нами метод позволяет получить замещенный спирогетероцикл в одну стадию, прост и экономичен.

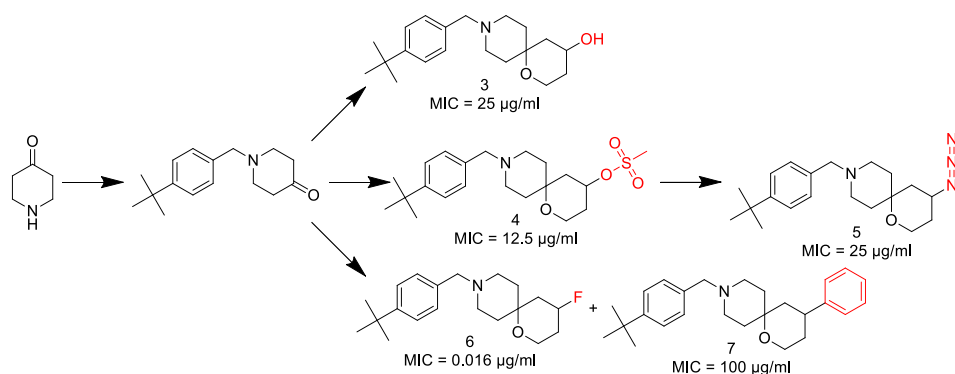


Схема 1. Синтез новых производных 1-окса-9-азаспиро[5.5]ундекана

Данные об активности соединений 3-7 в отношении штамма H37Rv приведены на схеме 1. Соединение 6 было протестировано в отношении штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) из коллекции НИИ Фтизиопульмонологии г. Санкт-Петербурга. Показано, что соединение 6 способно преодолевать лекарственную устойчивость микобактерий, в связи чем оно было рекомендовано для дальнейших исследований *in vivo*.

Штамм <i>M. tuberculosis</i>	H37Rv	6691	7074	4542	396y
МИК, мкг/мл	0,016	0,016	0,008	0,008	0,008

Таблица 1. Активность соединения 6 в отношении штамма H37Rv и МЛУ-штаммов

Список литературы:

1. Guardia A., Baiget J., Cacho M., Pérez A. Easy-to-synthesize spirocyclic compounds possess remarkable *in vivo* activity against mycobacterium tuberculosis. *Med. Chem.* 2018(61), 11327-11340. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01533

Благодарности: Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (грант F5FZ-2023-004). Авторы выражают благодарность д.м.н. Виноградовой Т.И. (НИИ Фтизиопульмонологии г. Санкт-Петербурга) за помощь в исследовании противотуберкулезной активности соединений.

Новые спироциклические производные пиримидина подавляют рост устойчивых к антибиотикам штаммов *Mycobacterium tuberculosis*

М.Е. Журавлев, К.Ю. Комарова, А.Ю. Лукин, Л.В. Виноградова, А.О. Изюмова

МИРЭА – Российский технологический университет, институт тонких химических технологий
им. М.В.Ломоносова, Москва

e-mail: max.2903@mail.ru

Борьба с туберкулезом значительно усложнилась с появлением штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) с устойчивостью к используемым антибиотикам. Уже доказано, что механизм действия перспективных нитрофуран-содержащих соединений против микобактерий, редко приводит к развитию резистентности [1].

Для повышения селективности нитрофуранов к клеткам *Mtb* в качестве уникальной боковой структуры мы выбрали спироцикл, содержащий азетидин [2]. В результате синтеза по схеме 1 был получен ряд 2'-замещенных (5-нитрофуран-2-ил)(7'H-спиро[азетидин-3,5'-фуоро[3,4-d]пиримидин]-1-ил)-метанонов.

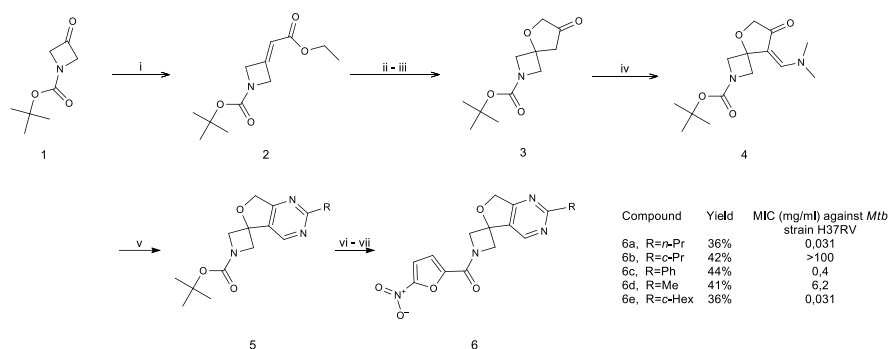


Схема 1. i. $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$, NaH, THF, 0 °C → r. t., 18 h.; ii. $HOCH_2CO_2Me$, NaH, Et_2O ; iii. DMSO, 0 °C → r. t., 18 h.; iv. DMF-DMA, r. t., 1 h.; v. $RC(=NH)NH_2 \cdot HCl$, MeONa, MeOH, 0 °C → r. t., 2-3 h.; vi. CF_3COOH , CH_2Cl_2 , 0 °C, 2 h.; vii. 5-nitrofurancarboxylic acid, CDI, DMF, Et_3N , 0 °C, 18 h

Соединения 6 а-е были протестированы в отношении ряда устойчивых к антибиотикам штаммов *Mtb*. 6 а, с и е проявили значительную бактерицидную активность (рис 1, МИК/МИС – минимальная ингибирующая концентрация).

Штамм <i>Mtb</i>	МИК (мкг/мл)		
	6а	6с	6е
4542 (LAMSIT266)	0.0279	0.031	0.031
7074 (LAMSIT252)	0.0829	0.062	0.031
396y (Beijing SIT1)	0.017	0.016	0.016
6691 (BeijingSIT269)	0.0152	0.008	0.008

Рис 1. Таблица антимикробной активности соединений 6 а,с,е в отношении штаммов *Mtb*.

Список литературы:

- Zuma, N. H.; Smit F. J.; Seldon R.; Aucamp J.; Jordaan A.; Warner D. F.; David D. D. Single-step synthesis and in vitro anti-mycobacterial activity of novel nitrofurantoin analogues. *Bioorganic chemistry*. **2020**, *96*, 103587. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103587
- Lukin A.; Vinogradova L.; Komarova K.; Krasavin M. Spirocyclic azetidines for drug discovery: Novel Boc-protected 7'H-spiro [azetidine-3, 5'-furo [3, 4-d] pyrimidines]. *Mendeleev Communications*. **2023**, *33* (3), 323-324. DOI:10.1016/j.mencom.2023.04.008

Благодарности: Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (грант FSFZ-2023-0004).

Влияние циклодекстрина на сайт связывания и эффективность взаимодействия нового препарата фторхинолонового ряда с альбумином

И.Г. Колмаков^{1,2}, М.Д. Рязанова¹, А.А. Скуреедина¹, Д.А. Гришин¹, Е.К. Белоглазкина¹,
Е.В. Кудряшова¹

¹Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова, Москва;

²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, Москва.

e-mail: ikolvilya@outlook.com

Интенсивное возникновение резистентных патогенов к противомикробным препаратам представляет серьёзную угрозу для глобальной системы здравоохранения. Появление устойчивости говорит о необходимости в разработке новых препаратов, например, производных фторхинолонов (ФХ) и исследовании их свойства, например, растворимости и способов доставки к мишеням. Для увеличения растворимости липофильных препаратов часто используют циклодекстрины (ЦД). Для новых лекарственных форм особенно важно исследовать не только физико-химические свойства, но и биологические, например, в случае внутривенного введения связывание с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА), основной компонент плазмы крови (см. рис. 1).

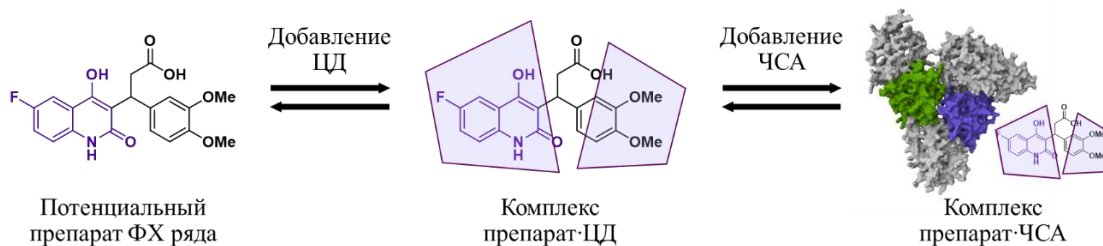


Рис. 1. «Образование комплекса препарат·ЦД и его дальнейшее связывание с ЧСА»

В ходе работы исследовали растворимость нового препарата ФХ ряда и его комплекса с ЦД *shake-flask* методом в физиологических условиях (рН 2.0 или 7.4). С помощью ИК-спектроскопии и координат Скетчарда определили константы диссоциации и тип кооперирования (некооперативное связывание). Кроме того, с помощью ИК и ¹H ЯМР-анализа предположили структуру комплекса (см. рис. 1). Для соединения и его комплекса с ЦД также получили значения констант Штерна-Фольмера для при взаимодействии лекарственной формы с ЧСА (см. рис. 2).

Система	рН	Растворимость, мкг/мл
ФХ	7.4	640±45
ФХ+ЦД	7.4	997±86
ФХ	2.0	1.2±0.1
ФХ+ЦД	2.0	1.5±0.2

Константы диссоциации:

$$K_{d1} = (5.8 \pm 0.8) \cdot 10^{-4} M$$

$$K_{d2} = (2.9 \pm 0.3) \cdot 10^{-3} M$$

Константы Штерна-Фольмера:

$$K_{SV}(\text{ФХ} + \text{ЧСА}) = (67.8 \pm 6.7) \cdot 10^3 M^{-1}$$

$$K_{SV}(\text{комплекс} + \text{ЧСА}) = (45.6 \pm 6.3) \cdot 10^3 M^{-1}$$

Рис. 2. «Результаты исследования растворимости, K_d и K_{SV} »

Помимо этого, определён сайт связывания препарата в ЧСА методом конкуренции с сайт-специфическими лекарственными молекулами: бромфенолового синего (специфичен к сайту I) и ибупрофена (специфичен к сайту II). Установлено, что синтезированный препарат проявляет аффинность только к сайту I в ЧСА, при этом ЦД не изменяет сайт связывания препарата.

Взаимодействие липосомальных форм левофлоксацина с лёгочным сурфактантом

И.М. Колмогоров, В. А. Тимошенко, И.В. Григорян, И.М. Ле-Дейген

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова.

e-mail: kolmogorov2001@mail.com

На сегодняшний день как в России, так и в мире остро стоит задача разработки систем доставки (СД) антибактериальных препаратов, в том числе для ингаляционного введения. В этом случае принципиально важным является установление закономерности взаимодействия СД с легочным сурфактантом (ЛС). В данной работе предложен подход к исследованию взаимодействия липосомальных форм одного из фторхинолонов - левофлоксацина с ЛС на основе ИК-, атомно-силовой и флуоресцентной микроскопии и исследования поверхностного баланса методом Ленгмюра-Вильгельми.

ЛС выделяли из бычьих легких. Содержание фосфолипидов определяли по качественной реакции с ферротриационатом аммония: $78 \pm 2 \%$, что соответствует литературным данным. Йодное число составило 205 ± 5 . За распределением липидной и белковой фракции следили методом ИК-микроскопии, строя карты по характеристическим полосам поглощения 1720 см^{-1} и 1650 см^{-1} соответственно. Показана ко-локализация фракций в слое ЛС.

Взаимодействие липосомальных форм Лев с ЛС исследовали методом Ленгмюра-Вильгельми. Сравнивали ход изотерм сжатия для образцов ЛС, ЛС с добавлением липосом из дипальмитоилхолинфосфатидилхолина и кардиолипина в массовом соотношении 80:20 (ДПФХ:КЛ) и ЛС с добавлением липосом ДПФХ:КЛ, покрытых маннозилированным хитозаном (Хитман). Показано слияние ЛС с контрольными липосомами. Напротив, для покрытых полимером липосом наблюдалось уменьшение роста двумерного давления при наложении нагрузки. Покрытые полимером липосомы прикреплялись к монослою ЛС, стабилизируя его против нагрузки. Полученный образец монослоя переносили на слюду и исследовали методом АСМ. При исследовании образца с липосомами обнаружены яркие глобулы большой высоты, которые соответствуют интернализированным в монослой везикулам. Иная картина наблюдалась для покрытых полимером липосом. Липосомы также наблюдались в монослое ЛС, однако они занимали положение исключительно на границе раздела фаз слюда-сурфактант.

Для исследования характера массопереноса при слиянии липосом с ЛС применили метод флуоресцентной микроскопии. На слой ЛС на водной субфазе наносили липосомы, меченые BODIPY-модифицированным кардиолипином. Для образца везикул без полимера наблюдается равномерное распределение сигнала флуоресценции, что свидетельствует о быстром распределении меченого липида в слое ЛС. Иная картина наблюдается для липосом, покрытых полимером. На снимке видны очаги флуоресценции, которые отличаются по размеру и интенсивности, что говорит о неравномерности и низкой скорости массопереноса. Полученные данные подтверждают результаты от АСМ и метода Ленгмюра-Вильгельми. Покрытие липосом полимерной оболочкой приводит к замедлению слияния с ЛС и может способствовать обеспечению пролонгированного высвобождения антибактериальных препаратов при использовании ингаляционных СД.

Полученные данные могут лечь в основу разработки ингаляционного антибактериального препарата для борьбы с тяжелыми инфекциями с улучшенными биофармацевтическими свойствами.

Создание генетических конструкций для редактирования генома фагов и изучения работы защитных систем рестрикции-модификаций CFRVI

Д.Ю.Орёл¹, А.О. Причеп¹, Н.Е. Морозова¹

¹Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург.

e-mail: dima.orel.2002@mail.ru

Системы рестрикции-модификации (R-M) являются одним из основных механизмов иммунной системы бактерий, направленных против чужеродных последовательностей ДНК. Они находят широкое распространение среди одноклеточных организмов и включают две контрастирующие ферментативные активности: рестрикция эндонуклеазой (*ENase*) и защита метилтрансферазой (*MTase*) [1]. Эндонуклеаза рестрикции распознает и разрезает экзогенные ДНК по сайтам рестрикции, в то время как активность метилтрансферазы обеспечивает распознавание собственного генетического материала путем переноса метильных групп к одной и той же специфической последовательности ДНК в геноме хозяина. Функционально эндонуклеазы рестрикции расщепляют фосфодиэфирные связи, образуя 5' или 3' выступы или тупые концы.

Эффективность систем R-M может значительно зависеть от концентрации метилтрансферазы и эндонуклеазы рестрикции внутри клеток [2]. Также, эффективность противовирусной защиты должна зависеть и от количества сайтов рестрикции в геноме вируса [3].

На данный момент, существуют различные системы редактирования генетических последовательностей ДНК. К ним можно отнести такие методы, как *CRISPR-Cas*, действующей за счет *sgRNA* и рестрицирующего *Cas*-белка. В работе используется рекомбинация бактериофагов с электропорированной ДНК (*BRED*), а также гомологичная рекомбинация [4].

Целью данного исследования является создание плазмидных векторов с различным количеством сайтов рестрикции, выступающих в роли матрицы рекомбинации для редактирования генома бактериофагов при помощи технологий *CRISPR-Cas* и λ -*Red* рекомбинации.

Список литературы:

1. Vasu K., Nagaraja V. Diverse Functions of Restriction-Modification Systems in Addition to Cellular Defense // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2013. – Т. 77, № 1. – С. 53–72.
2. Kirillov A, Morozova N, Kozlova S, Polinovskaya V, Smirnov S, Khodorkovskii M, Zeng L, Ispolatov Y, Severinov K. Cells with stochastically increased methyltransferase to restriction endonuclease ratio provide an entry for bacteriophage into protected cell population. *Nucleic Acids Res.* 2022 Dec 8;50(21):12355–68.
3. Enikeeva FN, Severinov KV, Gelfand MS. Restriction-modification systems and bacteriophage invasion: who wins? *J Theor Biol.* 2010 Oct 21;266(4):550-9. 13.
4. Jia H.-J., Jia P.-P., Yin S., Bu L.-K., Yang G., Pei D.-S. Engineering bacteriophages for enhanced host range and efficacy: insights from bacteriophage-bacteria interactions // *Front Microbiol.* – 2023. – Т. 14. – С. 1172635.

Получение конъюгата производного хлорина e₆ с разветвленным полиамином и исследование его противомикробной активности

Е.А. Сафонова¹, Г.М. Гаменюк¹, В.В. Щелкова², Н.В. Суворов¹, М.А. Грин¹

¹Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА-Российский Технологический университет, Москва;

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского.

e-mail: kat.safonova2017@yandex.ru

На данный момент рост устойчивости бактерий к антибиотикам вынуждает ученых искать альтернативные методы лечения бактериальных инфекций. Одним из возможных путей решения возникшей проблемы является применение фотодинамической терапии (ФДТ) для инактивации патогенов, в том числе их мультирезистентных штаммов. В основе метода ФДТ лежит способность молекулы фотосенсибилизатора (ФС) возбуждаться определенной длиной волны, в результате чего происходит генерация активных форм кислорода, способных к губительному окислению жизненно важных внутриклеточных структур бактерий. Одними из наиболее перспективных ФС для ФДТ являются производные природных хлоринов, которые обладают низкой системной токсичностью и быстро выводятся из организма. На сегодняшний день в клинической практике применяются ряд производных хлорина e₆ и р₆, однако их потенциальное использование в антимикробной ФДТ имеет ряд ограничений ввиду низкой восприимчивости ряда бактерий к данным молекулам. Для наилучшего транспорта ФС через клеточную стенку патогенов применяется подход введения в состав макроцикла положительно заряженных групп, аминов, аминокислот и пептидов [1]. В настоящей работе нами был получен ФС **3** на основе триметилового эфира хлорина e₆ **1**, в состав пиррола А которого был введен фрагмент разветвленного тетраамина (Схема 1). В ходе предварительной оценки биологической активности, было показано, что соединение **3** обладало большей фотоиндуцированной цитотоксичностью в отношении как грамположительных (*S.aureus*, *E.faecalis*), так и граммотрицательных (*P.aeruginosa*, *E.coli*) бактерий по сравнению с исходным ФС **1**. В дальнейшем нами запланированы работы по более глубокому изучению биологических свойств полученного ФС и фотоиндуцированной токсичности в отношении биопленок бактерий.

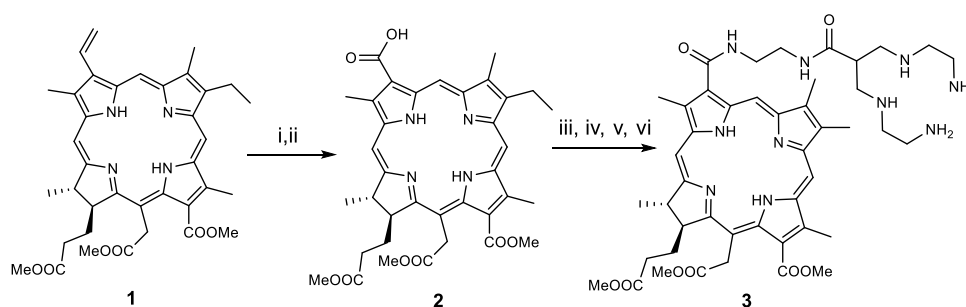


Схема 1. Реагенты и условия: (i) OsO₄, NaIO₄, THF/H₂O, Ar, 1 h, rt; (ii) THF, NH₂SO₂OH, DMSO, H₂O, NaClO₂/H₂O, 4 h, rt; (iii) HBTU/Et₃N, DMF, Ar, 0.5 h, rt, затем BocNH-CH₂-CH₂-NH₂, 0.5 h; (iv) 10 % CF₃COOH/CH₂Cl₂, Ar, 0.75 h, rt; (v) C₂₈H₅₂N₄O₁₀, HBTU/Et₃N, Ar, 12 h, rt; (vi) 50 % CF₃COOH/CH₂Cl₂, Ar, 0.75 h, rt

Список литературы:

1. Suvorov N., Pogorilyy V., Diachkova E., Vasil'ev Y., Mironov A., Grin M. Derivatives of Natural Chlorophylls as Agents for Antimicrobial Photodynamic Therapy. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(12), 6392. DOI: 10.3390/ijms22126392.

Cys-/Met-метаболизм в микроорганизмах как мишень для воздействия потенциаторов антибиотиков

П.Н. Сольев

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

e-mail: solyev@gmail.com

Бактериальные патогены содержат от нескольких сотен до тысяч генов, но лишь очень небольшая их часть необходима для обеспечения вирулентности и, следовательно, подходит в качестве мишени для новых противомикробных препаратов.

Сравнительно недавно было показано, что ферменты биосинтеза серосодержащих аминокислот и сероводорода являются важными триггерами и регуляторами в возникновении антибиотикорезистентности. Благодаря механизмам дезактивации радикалов посредством H₂S бактерии защищаются от окислительного стресса [1]. Генетическое нарушение биогенеза H₂S повышает чувствительность широкого спектра патогенов, включая *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, к различным классам бактерицидных препаратов и к иммунному ответу хозяина [2].

В микроорганизмах Cys-/Met-метаболизм и биогенез H₂S регулируется группой ферментов – цистатионин-S-конъюгат-β-лиазой, цистатионин-γ-синтазой, 3-меркаптопируватсульфотрансферазой, в дополнение к которым осуществляются превращения сульфидхинон-оксидоредуктазой, цистеиндиоксигеназой и некоторыми другими ферментами. Млекопитающие не имеют биосинтетическую возможность *de novo* синтеза цистеина из неорганических источников серы и полагаются на обратную транссульфурацию метионина, поступающего в организм с пищей; в то время как бактерии и растения имеют высоко консервативные ферменты ассимиляции неорганических сульфидов в цистеин. В последние годы были открыты аллостерические ингибиторы данных ферментов, способные проявлять синергидный эффект с уже известными антибиотиками и повышать эффективность терапии в несколько раз [3, 4]. Сами белки Cys-/Met-метаболизма могут служить основой для создания ферментной терапии для борьбы с патогенными микроорганизмами. Метионин-γ-лиаза, помимо основной реакции превращения метионина посредством γ-элиминирования, также обладает β-элиминирующей активностью в отношении субстратов растительного происхождения – S-алк(ен)илсульфоксидов цистеина. Сочетание фермента и субстрата (в роли пролекарства) позволяет получить биологически активные тиосульфиды *in situ*, которые эффективно подавляют рост микроорганизмов [5].

Список литературы:

1. L. Luhachack, E. Nudler. *Curr. Opin. Microbiol.* 2014, **21**: 13-17.
2. A. Mironov, T. Seregina, M. Nagornykh, L.G. Luhachack, N. Korolkova, L. Errais Lopes, V. Kotova, G. Zavilgelsky, R. Shakulov, K. Shatalin, E. Nudler. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2017, **114** (23): 6022-6027.
3. J.L. Bakali, J.C. Evans, J.A. Boland, W.J. McCarthy, I. Fathoni, M.V.B. Dias, E.O. Johnson, A.G. Coyne, V. Mizrahi, T.L. Blundell, C. Abell, M. Blaszczyk, C. Spry. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**, e202300221.
4. K.V. Potapov, R.A. Novikov, M.A. Novikov, P.N. Solyev, Y.V. Tomilov, S.N. Kochetkov, A.A. Makarov, V.A. Mitkevich. *Molecules*, 2023, **28**, 3568.
5. S. Revtovich, A. Lyfenko, Y. Tkachev, V. Kulikova, V. Koval, V. Puchkov, N. Anufrieva, P. Solyev, E. Morozova. *Pharmaceuticals*, 2023, **16**, 1695.

Благодарности: Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 124050300037-5).

Бактериостатические свойства малых секретлируемых РНК *Escherichia coli*

Д.А. Трошина¹, Н.Ю. Маркелова², Н.П. Кольжецов², К.С. Шавкунов², О.Н. Озолинь²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва;

²Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ Пущинский научный центр биологических исследований РАН, Пущино.

e-mail: darya.troshina02@mail.ru

Благодаря накоплению данных глубокого секвенирования транскриптомов был найден новый класс некодирующих РНК – малые секретлируемые РНК (сеРНК). Их способность влиять на композиционный состав бактериальных сообществ только начинает изучаться. Показано что РНК, выделяемые бактериями кишечного тракта человека, могут проникать в клетки кишечной палочки (*E. coli*) и влиять на динамику её роста [1]. Направленное подавление роста патогенных бактерий без нарушения микробиомного консорциума является одним из трендов современных разработок в области поиска альтернативы антибиотикам [2], и перспектива использования для этого коротких РНК *E. coli* активно исследуется, т.к. предоставляет возможность адресного воздействия на патогенные штаммы.

Для оценки способности сеРНК влиять на бактерии, мы отобрали несколько олигонуклеотидов, присутствующих в секрете кишечной палочки дикого типа в больших количествах, и протестировали их влияние на рост двух штаммов *E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. В качестве тестируемых РНК были использованы фрагменты двух тРНК и транскрипт межгенной области *fimA-fimL*. При исследовании динамики роста бактерий, было обнаружено бактериостатическое влияние модельных РНК на рост *E. coli* K-12 MG1655, зависящее от их концентрации и состава питательной среды. Мы наблюдали максимальное проявление бактериостатического эффекта при культивировании бактерий на минимальной питательной среде M9. Установлена видоспецифичность сеРНК, поскольку ингибирующее воздействие молекул на рост *E. coli* Nissle 1917 оказалось менее выраженным, чем на *E. coli* K-12 MG1655, а влияние на *Pseudomonas aeruginosa* практически отсутствовало. Также мы оценили эффект субингибирующих концентраций олигорибонуклеотидов на уровне экспрессии пяти потенциальных генов-мишеней, отобранных с использованием экспериментальных данных “pull-down” и предсказаний *in silico*. Было установлено, что при воздействии олигорибонуклеотидов достоверно снижается уровень мРНК генов, задействованных в биосинтез изолейцина/валина и работе белкового транслокона SecYEG. Предположительно, в основе бактериостатического воздействия сеРНК может лежать механизм разобщения путей производства аминокислот и транспортных белков. Установленное нами бактериостатическое действие сеРНК может стать основой для разработки новых антимикробных препаратов, основанных на РНК-интерференции. Применение таких подходов требует изучения факторов, влияющих на биологическую активность РНК-регуляторов, молекулярных механизмов регуляторного действия и выявления возможных побочных эффектов.

Список литературы:

- 1) Shavkunov K. S. et al. The Fate and Functionality of Alien tRNA Fragments in Culturing Medium and Cells of *Escherichia coli*. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24 (16), 12960. DOI: 10.3390/ijms241612960
- 2) Vogel J. An RNA biology perspective on species-specific programmable RNA antibiotics. Molecular microbiology. 2020, 113 (3), 550-559. DOI:10.1111/mmi.14476

Благодарности: Работа поддержана РНФ № 24-14-00433, "Пост-транскрипционные модификации секретлируемых РНК как возможные усилители антимикробной активности"

Создание антибактериальных металлокомплексных соединений

Уварова М.А., Луценко И.А., Еременко И.Л.

Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия

e-mail: yak_marin@mail.ru.

Цель научного исследования: направленное конструирование новых координационных соединений с антибактериальными свойствами на основе эссенциальных металлов с биогенными и абиогенными лигандами, с целью создания библиотеки биологически активных комплексов для преодоления антимикробной резистентности, а также разработка средств их доставки на основе гибридных материалов.

Для успешного преодоления резистентности микроорганизмов к антибиотикам существуют различные пути и подходы, отличающиеся различной степенью эффективности. Одним из возможных способов решения данной проблемы является создание абиогенных соединений способных воздействовать на новые альтернативные мишени в клетках патогенов. Направленное химическое конструирование комплексных соединений, содержащих ионы металлов и фармакологически активные лиганды, позволяет рассчитывать, как на улучшение важнейших терапевтических свойств таких лигандо-формакофоров, так и на преодоление проблемы антибиотикорезистентности при использовании таких комплексов.

На настоящий момент синтезирована серия комплексов на основе как эссенциальных (Cu, Zn, Fe, Co) [1], так и обладающих потенциальной биологической активностью (Au, Ag, Pt, Pd) [2] металлов с анионами различных карбоновых кислот и N-, O-, P, S-донорными лигандами. Также получены гомо- и гетерометаллические комплексы лантаноидов, обладающих выраженными люминесцентными свойствами, которые можно рассматривать в качестве потенциальных агентов для биовизуализации [3]. Для всех полученных соединений установлено строение методом РСА и изучены физико-химические характеристики (спектральные, термические, оптические, устойчивость в растворах, константы стабильности и т.д.). Исследована биологическая активность комплексов: антимикобактериальная в отношении непатогенного (модельного) штамма *M. smegmatis*, патогенных *M. tuberculosis* (H37RV, CN-40), антибактериальная в отношении Г(+) и Г(-) бактерий и антипролиферативная в отношении тестовых раковых линий и здоровых клеток. На основании библиотеки данных выявлены закономерности, позволяющие целенаправленно получать эффективные сочетания металл-лиганд, с последующим выходом на мишени и возможные механизмы действия

Список литературы:

- [1] Uvarova, M. A.; Lutsenko, I. A.; Shmelev, M. A.; Nefedov, S. E.; Bekker, O. B.; Lashkin, A. I.; Shender, V. O.; Eremenko, I. L. Research of the influence of anions in complexes [CuPhen(Hpz)₂X₂] (X= CF₃COO⁻, Otf⁻, Cl⁻) on the structure and bioactivity. *New J.Chem.* **2024.** 48. 717-723. DOI:10.1039/d3nj04903e
- [2] Uvarova, M. A.; Baravikov, D. E.; Dolgushin, F. M.; Bekker, O. B.; Eremenko, I. L.; Lutsenko, I. A. Antiproliferative and antimycobacterial effects of mononuclear palladium(II) complexes with N-heterocyclic ligands. *Inorg.Chim.Acta.* **2023.** 556. 121649. DOI: 10.1016/j.ica.2023.121649
- [3] Uvarova, M. A.; Nikiforova, M. E.; Metlin, M. T.; Taydakov, I. V.; Bekker, O. B.; Rusinov G. L.; Vakhrusheva, D. V.; Krasnoborova, S. Y.; Kiskin, M. A., Lutsenko, I. A.; Eremenko, I. L. Lanthanide furoate complexes as promising systems with double effects – From suppression of mycobacteria to potential bioimaging. *Inorg.Chim.Acta.* **2024.** 567. 122066. DOI: 10.1016/j.ica.2024.122066

Благодарности: Работа выполнена при поддержке Министерства Науки и Высшего Образования Российской Федерации.

Антибиотики в детской стоматологии

А.А. Ханиев

ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России,
Москва, Россия

e-mail: aakhaniev@edu.hse.ru

Введение: В детской стоматологии чаще всего назначают препараты группы «антибиотиков» [1]. Среди стоматологов наблюдается тенденция к чрезмерному использованию антибиотиков при клинических состояниях, не имеющих показаний. Недостаточное знание соответствующих клинических показаний к назначению антибиотиков способствует их чрезмерному использованию и возникновению антибиотикорезистентности у детей [1],[2]. Все это актуализирует вопросы изучения данной тематики.

Цель: Провести обзор применения антибиотиков в детской стоматологии и выработать собственные практические рекомендации.

Материалы и методы: Анализ научных публикации в российских и иностранных источниках по применению антибиотиков в детской стоматологии.

Результаты и обсуждение: На основании обзора литературы и личного практического опыта составлены рекомендации по применению антибиотиков в детской стоматологии.

Заключение: Врачи-стоматологи должны стремиться сделать практику применения антибиотиков в детской стоматологии более безопасной и предсказуемой. Рациональное антибактериальное лечение и применение препаратов уменьшит количество осложнений, повысит уровень медицинского обслуживания и профессиональной деятельности.

Список литературы:

- 1) Goel, D., Goel, G. K., Chaudhary, S., & Jain, D. (2020). Antibiotic prescriptions in pediatric dentistry: A review. *Journal of family medicine and primary care*, 9(2), 473–480. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1097_19
- 2) Антимикробные препараты в стоматологической практике. 2-е издание. Ньюман М., Арье ван Винкельхофф. Издательство: Азбука, Россия. Год издания: 2004, страниц: 327.

Аналоги полиаминов, глутамата и метионина с антибактериальной активностью

А.Р. Хомутов

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

e-mail: alexkhom@list.ru

Появление антибиотиков коренным образом изменило мировое здравоохранение. Однако широкое, а порой и бесконтрольное их использование привело к появлению устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий, что сделало актуальным поиск новых мишеней и создание новых антибактериальных средств.

Для преодоления резистентности существуют различные алгоритмы, включая создание ингибиторов ферментов инактивации антибиотиков, ингибирование активного выведения (efflux) антибиотиков, модификация известных соединений с антибактериальной активностью и т.д. Параллельно ведется и поиск перспективных мишеней для создания новых веществ с антибактериальной активностью. Метаболизм аминокислот не принадлежит к числу основных мишеней антибиотиков, по-видимому, в силу своей вариативности и существования многочисленных компенсаторных механизмов. Тем не менее, существует и ряд исключений.

Обсуждаются подходы к созданию оригинальных веществ, обладающих антибактериальной активностью и действующих на путях метаболизма биогенных полиаминов спермина и спермидина, а также глутаминовой кислоты и метионина, включая соединения, активные и в отношении резистентных штаммов.

Список литературы:

- Giovannercole, F.; Gafeira, L.; Armengaud, J.; Coelho, A. V.; Khomutov, A.; De Biase, D. Integrated multi-omics unveil the impact of *H*-phosphinic analogues of glutamate and α -ketoglutarate on *E. coli* metabolism. *J. Biol. Chem.* **2024**. DOI: org/10.1016/j.jbc.2024.107803
- Rudenko, A. Yu.; Mariasina, S. S.; Bolikhova, A. K.; Nikulin, M. V.; Ozhiganov, R. M.; Vasil'ev, V.G.; Ikhalaynen, Yu. A., et al. Organophosphorus SAM mimetics: synthesis, stability and substrate properties. *Front. Chem.* **2024**, *12*, 1448747. DOI: 10.3389/fchem.2024.1448747
- Khomutov, M. A., Giovannercole, F., Onillon, L., Demiankova, M. V., Vasilieva, B. F., Salikhov, A. I., et al. Dipeptide of desmethylphosphinothricin effectively inhibits *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* growth. *Biomolecules.* **2023**, *13*, 1451. DOI: org/10.3390/biom13101451
- Demiankova, M. V., Giovannercole, F., Khomutov, M. A., Salikhov, A. I., Onillon, L., et al. Antibacterial activity of peptide derivatives of phosphinothricin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Molecules*, **2023**, *28*, 1234. DOI: org/10.3390/molecules28031234
- Филонов, В. Л., Хомутов, М. А., Сергеев, А. В., Хандажинская, А. Л., Кочетков, С. Н., Громова, Е. С., Хомутов, А. Р. Взаимодействие ДНК-метилтрансферазы Dnmt3a с фосфорорганическими аналогами S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина. *Мол. Биология*, **2023**, *57*, 717-725. DOI: 10.31857/S0026898423040079
- De Biase, D.; Cappadocio, F.; Pennacchietti, E.; Giovannercole, F.; Coluccia, A.; Vepsalainen, J.; Khomutov, A; Enzymatic kinetic resolution of desmethylphosphinothricin indicates that phosphinic group is a bioisostere of carboxyl group. *Commun. Chem.*, **2020**, *3*, 1121. DOI: 10.1038/s42004-020-00368-z
- Хомутов, М. А., Михура, И. В., Кочетков, С. Н., Хомутов, А. Р. С-метилированные аналоги спермина и спермидина: синтез и биологическая активность". *Биоорган. Химия*, **2019**, *45*, 588–614. DOI: 10.1134/S013234231906023X

Антибиотикорезистентность трёх новых штаммов *L. lactis*

А. В. Шабает, Т. В. Федорова.

Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр
“Фундаментальные основы биотехнологии” Российской академии наук, Москва.

e-mail: a.shabaeff2011@yandex.ru

Штаммы *Lactococcus lactis* широко используются как заквасочные культуры. В последнее время все чаще поднимается вопрос о безопасности заквасочных и пробиотических культур лактобактерий в связи с их потенциальной способностью служить резервуаром генов устойчивости к антибиотикам и вектором для их распространения в природе [1].

Проведено полногеномное секвенирование, установлены основные характеристики геномов трёх новых штаммов *L. lactis* AM1, MA1 и d1A, выделенных из ферментированных молочных и зерновых продуктов ЮАР и России. Использованный в работе двойной подход *in vitro* и *in silico* анализа позволил более полно оценить антибиотикорезистентность (АР) штаммов *L. lactis*.

In silico анализ геномов показал отсутствие трансмиссивных генов антибиотикорезистентности. Однако анализ генов АР с помощью сервиса CARD выявил в геномах *L. lactis* d1A и MA1 два гена АР: *lmrD*, кодирующий эффлюксный насос, и *vanY*, кодирующий цинк-D-Ala-D-Ala-карбокисептидазу, задействованную в резистентности к ванкомицину. В геноме AM1 был установлен только один ген *vanY*. Исследование, проведенное с помощью базы данных KEGG, показало наличие в геномах штаммов *L. lactis* возможных детерминант антибиотикорезистентности к различным классам антибиотиков, включая β-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, линкозамиды и фторхинолоны. При этом в тестах *in vitro* все три штамма демонстрировали чувствительный фенотип (полученные значения МИК были ниже эпидемиологических точек отсечения для вида *L. lactis*) к основным классам клинически значимых антибиотиков (ампициллину, стрептомицину, канамицину, гентамицину, эритромицину, клиндамицину, ванкомицину, тетрациклину и хлорамфениколу) [2]. Тем не менее ореол ингибирования штаммов d1A, MA1 и AM1 имел четкие края, а не эрозивные (размазанная граница) вокруг ампициллина, что указывает на то, что штаммы являются β-лактамазо положительными, гены β-лактамаз также были обнаружены в геномах.

В совокупности полученные результаты дают ценную информацию о внутривидовом разнообразии *L. lactis* и указывают на перспективность использования новых штаммов *L. lactis* в качестве стартовых культур.

Список литературы:

1. Zarzecka U., Zadernowska A., Chajęcka-Wierzchowska W. // LWT - Food Science and Technology 2020. Vol. 127. Article № 109424. doi:10.1016/j.lwt.2020.109424
2. Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance EFSA. Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). // The EFSA Journal 2012. Vol. 10. № 6. Article № 2740. doi:10.2903/j.efsa.2012.2740

Благодарности: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант РНФ 22-16-00108.



ДЛЯ ЗАМЕТОК

A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for taking notes.



ДЛЯ ЗАМЕТОК

A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for taking notes.



ДЛЯ ЗАМЕТОК

A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for taking notes.



ДЛЯ ЗАМЕТОК

A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for taking notes.



ДЛЯ ЗАМЕТОК

A series of horizontal dotted lines for taking notes.



ДЛЯ ЗАМЕТОК

A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, intended for taking notes.

