

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-218-226>
УДК 57.083.134:579.873.21:547.853.3:615.28

Микробиологический скрининг соединений с потенциальной противолепрозной активностью среди вновь синтезированных соединений ряда пиримидина

А.В. Луценко^{1, 2}, М.Ю. Юшин¹, Г.Н. Генатуллина¹, А.Г. Тырков³,
А.К. Аюпова^{1, 3}, Л.В. Сароянц^{1, 3}, А.А. Старикова¹, М.А. Сомотруева¹

¹ ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,
414000, Российская Федерация, Астрахань, ул. Бакинская, 121

² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»,
414025, Российская Федерация Астрахань, ул. Татищева, 16

³ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева»,
414056, Российская Федерация, Астрахань, ул. Татищева, 20а

Аннотация

Цель: изучить влияние вновь синтезированных производных пиримидина на рост *Mycobacterium lufu* (*M. lufu*) и *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (*M. tuberculosis* H37Rv) при культивировании на среде Школьниковой.

Материал и методы. Объектами исследований являлись 6 образцов 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ2, ТАГ3, ТАГ4, ТАГ5, ТАГ6 и 7 образцов 5-(гетарилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов под лабораторными шифрами ТАГ7, ТАГ8, ТАГ9, ТАГ10, ТАГ11, ТАГ12, ТАГ13. В качестве тест-культур использовали штаммы *M. lufu* и *M. tuberculosis* H37Rv. Антимикобактериальную активность изучаемых соединений исследовали методом серийных разведений.

Результаты. Установлено, что все изучаемые соединения проявляют антимикобактериальную активность. Наибольший подавляющий эффект в отношении *M. lufu* отмечен у соединений ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7, ТАГ12 и ТАГ13, который был сопоставим с таковым препарата сравнения – дапсона. По характеру ингибирующего воздействия на рост *M. tuberculosis* соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13 были сравнимы с изониазидом, а действие соединения ТАГ3 даже несколько превосходило препарат сравнения.

Заключение. Среди изучаемых вновь синтезированных производных пиримидина наиболее выраженной антимикробной активностью как в отношении *M. lufu*, так и *M. tuberculosis* H37Rv обладают соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13, что позволяет рассматривать их в качестве наиболее перспективных веществ для дальнейших исследований по поиску антимикобактериальных, в том числе и противолепрозных препаратов.

Ключевые слова:

Mycobacterium lufu, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, 5-(арилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионы, 5-(гетарилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионы, антимикобактериальная активность, противолепрозная активность, метод серийных разведений.

Конфликт интересов:

авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой деятельности:

научная статья выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ № 056-00113-21-00 в части проведения НИР по теме «Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонализированной медицины».

Для цитирования:

Луценко А.В., Юшин М.Ю., Генатуллина Г.Н., Тырков А.Г., Аюпова А.К., Сароянц Л.В., Старикова А.А., Сомотруева М.А. Микробиологический скрининг соединений с потенциальной противолепрозной активностью среди вновь синтезированных соединений ряда пиримидина. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):218–226. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-218-226>.

Microbiological screening of compounds with potential anti-lep activity among new synthesis compounds of the pyrimidine series

Anna V. Lutsenko^{1, 2}, Mikhail Yu. Yushin¹, Guzel N. Genatullina¹,
Aleksey G. Tyrkov³, Adilya K. Ayupova^{1, 3}, Liudmila V. Saroyants^{1, 3},
Alla A. Starikova¹, Marina A. Samotrueva¹

¹Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

²Astrakhan State Technical University,
16, Tatishchev str., Astrakhan, 414025, Russian Federation

³Astrakhan State University name of V.N. Tatischeva,
20 a, Tatishchev str., Astrakhan, 414056, Russian Federation

Abstract

Aim: To study the effect of new synthesized pyrimidine derivatives on the growth of *Mycobacterium lufu* (*M. lufu*) and *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) when cultivated on Shkolnikova's medium.

Materials and methods. The objects of research were new synthesized derivatives of 6 samples of derivatives of pyrimidine - 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trions under laboratory codes TAG1, TAG2, TAG3, TAG4, TAG5, TAG6 and 7 samples of 5-(hetarylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1*H*, 3*H*, 5*H*)-trions under the laboratory codes TAG7, TAG8, TAG9, TAG10, TAG11, TAG12, TAG13. *M. lufu* and *M. tuberculosis*H37Rv strains were used as test cultures. The antimycobacterial activity of the studied compounds was studied by the method of serial dilutions.

Research results. All studied compounds were found to exhibit antimycobacterial activity. The greatest inhibitory effect against *M. lufu* was noted for TAG1, TAG4, TAG7, TAG12, and TAG13, which was comparable to that of the reference drug dapsone. By the nature of the inhibitory effect on the growth of *M. tuberculosis*, the compounds under the laboratory codes TAG 1, TAG 4, TAG 7 and TAG13 were comparable to isoniazid, and the effect of the TAG3 compound was even slightly superior to the reference drug.

Conclusion. Among the studied new synthesized pyrimidine derivatives, compounds under the laboratory codes TAG1, TAG4, TAG 7 and TAG13 have the most pronounced antimicrobial activity both against *M. lufu* and *M. tuberculosis*, which allows us to consider them as the most promising substances for further research on the search for antimycobacterial, including antileprosy drugs.

Keywords:	<i>Mycobacterium lufu</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , 5-(arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-triones, 5-(hetarylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> , 5 <i>H</i>)-trions, antileprosy activity, serial dilution method.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the scientific article was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 056-00113-21-00 in terms of conducting research on the topic "Development of methods for diagnosing and treating leprosy infection based on the principles of personalized medicine."
For citation:	Lutsenko A.V., Yushin M.Yu., Genatullina G.N., Tyrkov A.G., Ayupova A.K., Saroyants L.V., Starikova A.A., Samotrueva M.A. Microbiological screening of compounds with potential anti-lep activity among new synthesis compounds of the pyrimidine series. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):218–226. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-218-226 .

Глобальная стратегия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с лепрой на 2021–2030 гг. направлена на достижение нулевых показателей аутохтонных случаев заболевания, что ориентирует страны с высокой распространенностью лепры активизировать свою деятельность, а страны со спорадической заболеваемостью – полностью искоренить эту тяжелую болезнь.

Одним из направлений научных исследований, которые считаются ключевыми для этого стратегического периода, является поиск и разработка эффективных противолепрозных препаратов и их комбинаций [1].

Открытие в начале 40-х гг. XX в. противолепрозного действия сульфонов явилось эпохальным событием в мировой лепрологии, разделившим всю историю борьбы

с лепрой на «досульфоновый» и «сульфоновый» периоды [2]. Внедрение сульфоновых препаратов многим исследователям представлялось окончательным решением проблемы лечения лепры, которое приведет к полной победе над этим тяжелым заболеванием. Однако уже в начале 50-х гг. прошлого столетия наряду с положительными результатами терапии больных лепрой с использованием препаратов сульфонового ряда появились сведения о том, что в некоторых случаях наблюдаемый клинический, гистологический и бактериоскопический регресс приостанавливался, и даже отмечались рецидивы заболевания [3].

Следующим наиболее значимым достижением в борьбе с лепрой стало внедрение метода комбинированной терапии заболевания, применяемого и в настоящее время, который включает использование трех основных препаратов: дапсона, рифампицина и лампрена, что привело к значительному снижению заболеваемости лепрой и уменьшению числа рецидивов [4–6].

Однако, несмотря на достигнутые успехи, лечение лепры остается все еще длительным, возникают сложности, связанные с побочными эффектами, непереносимостью тех или иных противолепрозных препаратов, входящих в схемы ВОЗ, развитием лекарственной резистентности. Кроме того, следует подчеркнуть, что на территории Российской Федерации зарегистрированы только дапсон и рифампицин. Отсутствие в схемах терапии лампрена снижает эффективность проводимого противолепрозного лечения, повышает шансы развития осложнений и устойчивости *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) к применяемым препаратам. Для проведения полноценного этиотропного лечения больных лепрой и обеспечения эпидемиологической безопасности страны необходимо создавать эффективные схемы лечения данной патологии с использованием отечественных препаратов [5].

В настоящее время растет интерес к производным пириимидина как потенциально перспективным веществам для разработки и создания эффективных лекарственных препаратов, что во многом обусловлено широким спектром их фармакологического действия, в том числе противоопухолевого, противовирусного, противопрозоного, фунгицидного, а также антимикобактериального [7–10].

Цель: изучить влияние вновь синтезированных производных пириимидина на рост *Mycobacterium lufu* (*M. lufu*) и *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) при культивировании на среде Школьниковой.

Материал и методы

Объектом исследования являлись 6 образцов производных пириимидина – 5-(арилметилиден)-2,4,6-пириимидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ2, ТАГ3, ТАГ4, ТАГ5, ТАГ6 и 7 образцов 5-(гетарилметилиден)-2,4,6-пириимидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов под лабораторными шифрами ТАГ7, ТАГ8, ТАГ9, ТАГ10, ТАГ11, ТАГ12, ТАГ13, синтезированных на кафедре органической, неорганической и фармацевтической химии Астраханского государственного университета имени В.Н. Татищева по методикам, опубликованным ранее [11, 12]. Химические формулы изучаемых соединений приведены на рисунке 1.

Возбудитель лепры не культивируется на искусственных питательных средах, поэтому в настоящей работе в качестве тест-культур использовали штамм *M. lufu*, полу-

ченный при содействии ВОЗ НИИ по изучению лепры, и штамм *M. tuberculosis* H37Rv, предоставленный бактериологической лабораторией Областной инфекционной клинической больницы имени А.М. Ничоги.

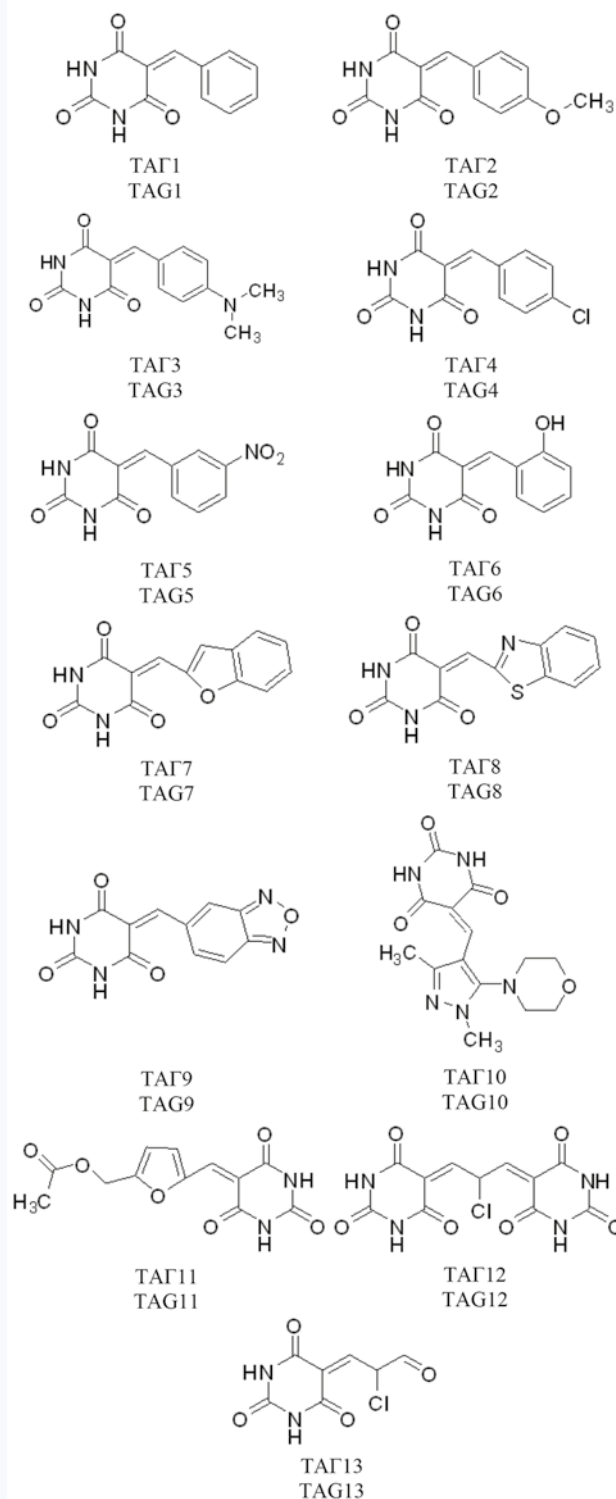


Рис. 1. Химические формулы вновь синтезированных производных пириимидина
Fig. 1. Chemical formulas of newly synthesized pyrimidine derivatives

M. lufu и *M. tuberculosis* традиционно используют для первичного отбора соединений с потенциальной противолепрозной активностью в экспериментах *in vitro*. Антимикобактериальную активность изучаемых соединений исследовали методом серийных разведений на среде Школьниковой [13]. Готовили по 13 пробирок для каждого соединения и препарата сравнения – дапсона для *M. lufu* и изониазида для *M. tuberculosis*. 10 пробирок для ряда серийных разведений и три пробирки с контролем: положительный контроль – посевы без добавления в среду веществ, контроль на стерильность среды Школьниковой – без посевов тест-культуры и соединений, контроль растворителя – посевы с димексидом в эквивалентах.

Рабочий раствор изучаемых соединений получали путем растворения 4 мг изучаемого соединения в 0,5 мл димексида и 4,5 мл физиологического раствора. В каждую пробирку в ряду серийных разведений вносили по 5 мл среды Школьниковой. В первую пробирку в стерильных условиях добавляли 800 мкл рабочего раствора изучаемого соединения, содержание препарата в ней составляло 128 мкг/мл. Затем концентрация соединений в ряду серийных разведений убывала в 2 раза: 128 мкг/мл, 64 мкг/мл, 32 мкг/мл, 16 мкг/мл, 8 мкг/мл, 4 мкг/мл, 2 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл и 0,25 мкг/мл, после чего во все пробирки вносили по 0,2 мл рабочей взвеси микобактерий.

Для приготовления взвеси микобактерий использовали двухнедельную культуру *M. lufu* и четырехнедельную культуру *M. tuberculosis*, которые были синхронизированы холодом (+4 °C) в течение 72 ч. Количество микобактерий в суспензии определяли по стандарту мутности McFarland 0,5. Рабочая взвесь *M. lufu* содержала 10^6 , *M. tuberculosis* – 10^8 микобактериальных клеток в 1 мл. Содержание *M. lufu* в каждой пробирке ряда последовательных разведений изучаемых веществ составляло 2×10^5 , *M. tuberculosis* – 2×10^7 микробных тел. Эту процедуру проводили для каждого исследуемого вещества в 4

сериях повторных экспериментов. Посевы инкубировали в течение 10–12 дней: *M. lufu* – при температуре 31 °C, *M. tuberculosis* – при температуре 37 °C. По истечении этого срока визуально оценивали наличие роста в каждой из пробирок в соответствии с общепринятыми методиками [14].

Статистический анализ результатов определения концентраций соединений выполняли в пакете STATISTICA 10.0. Нормально распределенные количественные показатели описывали средними значениями и стандартными отклонениями ($M \pm SD$). Для выявления статистически значимых различий средних значений показателей в независимых группах использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Интенсивность развития (помутнение, придонный рост, наличие пленки и взвеси) культур микобактерий в жидкой питательной среде Школьниковой в присутствии тестируемых соединений оценивали по 3-балльной системе: «–» (0) – отсутствие роста; «+» (1) – слабый рост; «++» (2) – умеренный рост; «+++» (3) – интенсивный рост. Результаты визуальной оценки антимикобактериальной активности вновь синтезированных производных пиридина в отношении *M. lufu* приведены на рисунках 2, 3 и в таблице 1; а *M. tuberculosis* – на рисунках 4, 5 и в таблице 2.

Согласно полученным данным, во всех сериях эксперимента в положительном контроле наблюдали значительное помутнение среды, что характеризует интенсивный рост тестируемых микобактерий. В контроле на стерильность среда оставалась прозрачной. Под действием противолепрозного препарата дапсона в диапазоне концентраций 128–4 мкг/мл рост *M. lufu* не отмечался. В присутствии противотуберкулезного препарата изониазида в концентрациях 128–32 мкг/мл рост *M. tuberculosis* не наблюдался.

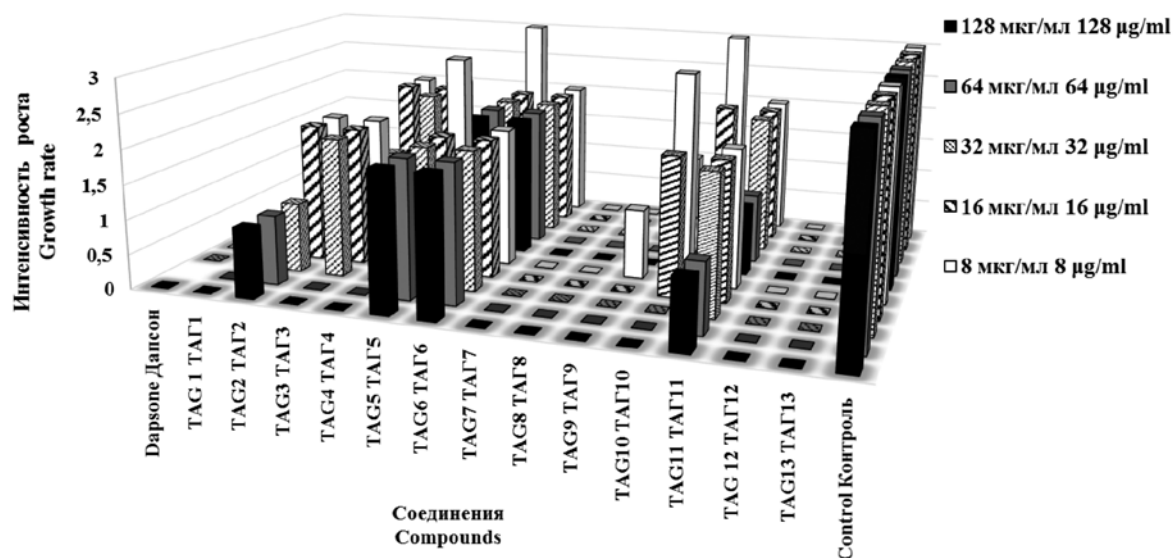


Рис. 2. Показатели визуальной оценки активности производных пиридина в отношении роста *M. lufu* в диапазоне концентраций 128–8 мкг/мл. Примечание: «–» (0) – отсутствие роста, «+» (1) – слабый рост, «++» (2) – умеренный рост, «+++» (3) – интенсивный рост.

Fig. 2. Indicators of visual assessment of the activity of pyrimidine derivatives in relation to the growth of *M. lufu* in the concentration range of 128–8 µg/ml. Note: “–” (0) - no growth, “+” (1) - weak growth, “++” (2) - moderate growth “+++” (3) - intensive growth.

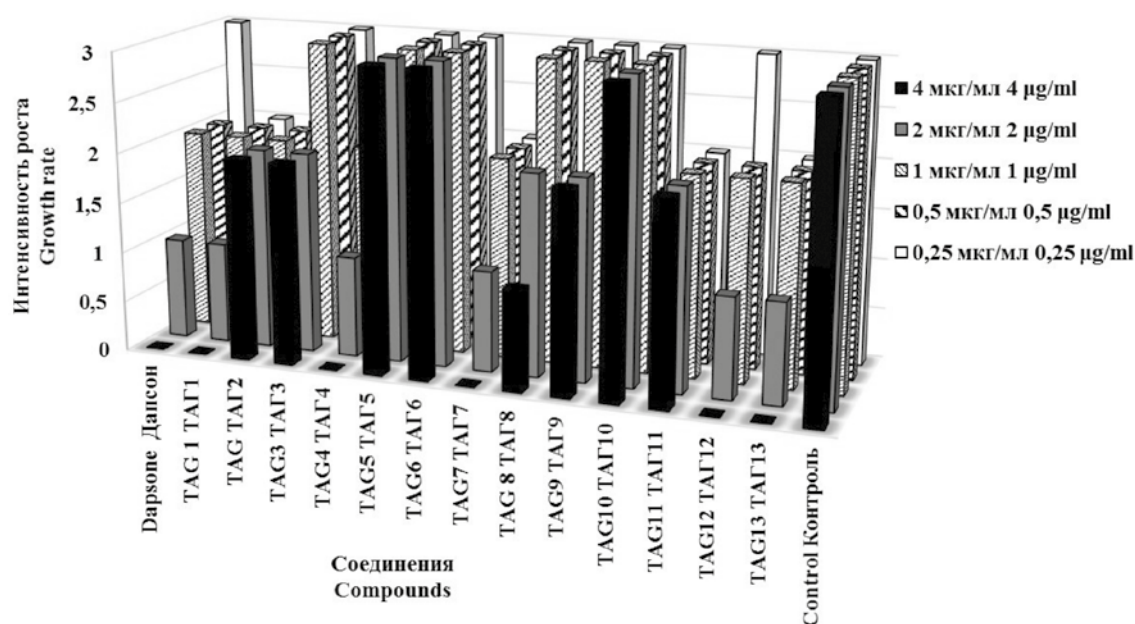


Рис. 3. Показатели визуальной оценки активности производных пиридина в отношении роста *M. lufu* в диапазоне концентраций 4–0,25 мкг/мл
Примечание: «–» (0) – отсутствие роста, «+» (1) – слабый рост, «++» (2) – умеренный рост, «+++» (3) – интенсивный рост.
Fig. 3. Indicators of visual assessment of the activity of pyrimidine derivatives in relation to the growth of *M. lufu* in the concentration range of 4–0.25 µg/ml
Note: “–” (0) - no growth, “+” (1) - weak growth, “++” (2) - moderate growth, “+++” (3) - intensive growth.

Таблица 1. Антимикобактериальная активность изучаемых соединений в отношении *M. lufu*

Table 1. Antimycobacterial activity of the studied compounds against *M. lufu*

Соединения Compounds	<i>n</i>	Антимикобактериальная активность (мкг/мл) Antimycobacterial activity (µg/ml)
Дапсон Dapsone	4	3,5 ± 0,5
ТАГ1 TAG1	4	3,0 ± 0,58
ТАГ3 TAG3	4	64,0 ± 0,0 ***
ТАГ4 TAG4	4	3,5 ± 0,5
ТАГ7 TAG7	4	3,0 ± 0,58
ТАГ8 TAG8	4	6,0 ± 1,15
ТАГ9 TAG9	4	14,0 ± 0 ***
ТАГ10 TAG10	4	28,0 ± 4,0 ***
ТАГ12 TAG12	4	3,5 ± 0,5
ТАГ13 TAG13	4	4,0 ± 0

Примечание: *** – $p < 0,001$, p – уровень значимости различий по сравнению с применением дапсона.

Note: *** - $p < 0.001$, p – significance level in relation to dapsone.

Соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7, ТАГ8, ТАГ12 и ТАГ13 действовали на культуру *M. lufu* практически идентично дапсону, являющемуся в данном исследовании препаратом сравнения. Несколько менее выраженным подавляющим эффектом

в отношении *M. lufu* обладает соединение ТАГ9: полная прозрачность среды наблюдалась при концентрациях 128–16 мкг/мл. Соединения ТАГ3 и ТАГ10 подавляли рост *M. lufu* при концентрациях 128–64 и 128–32 мкг/мл соответственно. Вещества под лабораторными шифрами ТАГ2, ТАГ5, ТАГ6, ТАГ11 в исследуемых концентрациях полного подавляющего воздействия на рост данной культуры не оказывали. При этом наименее выраженный ингибирующий эффект продемонстрировали соединения ТАГ5 и ТАГ6.

Таблица 2. Антимикобактериальная активность изучаемых соединений в отношении *M. tuberculosis* H37Rv

Table 2. Antimycobacterial activity of the studied compounds against *M. tuberculosis* H37Rv

Соединения Compounds	<i>n</i>	Антимикобактериальная активность (мкг/мл) Antimycobacterial activity (µg/ml)
Изониазид Isoniazid	4	24,0 ± 4,62
ТАГ1 TAG1	4	28,0 ± 4,0
ТАГ3 TAG3	4	12,0 ± 2,3 *
ТАГ4 TAG4	4	28,0 ± 4,0
ТАГ7 TAG7	4	28,0 ± 4,0
ТАГ13 TAG13	4	28,0 ± 4,0

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с применением изониазида: * – $< 0,05$.

Note: p – significance level in relation to isoniazid: * – < 0.05 .

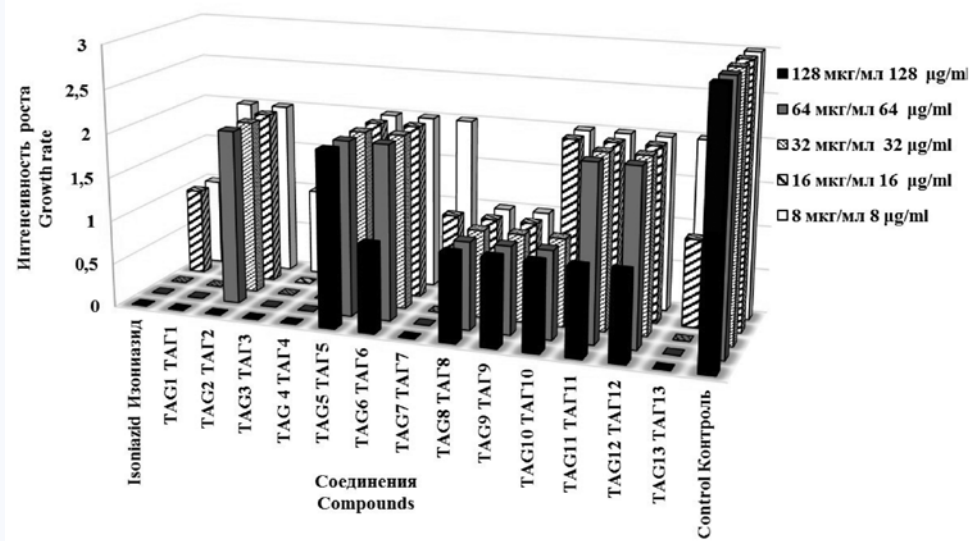


Рис. 4. Показатели визуальной оценки активности производных пиримидина в отношении роста *M. tuberculosis* H37Rv в диапазоне концентраций 128–8 мкг/мл

Примечание: «—» (0) – отсутствие роста, «+» (1) – слабый рост, «++» (2) – умеренный рост, «+++» (3) – интенсивный рост.

Fig. 4. Indicators of visual assessment of the activity of pyrimidine derivatives in relation to the growth of *M. tuberculosis* H37Rv in the concentration range of 128–8 µg/ml

Note: “—” (0) - no growth, “+” (1) - weak growth, “++” (2) - moderate growth, “+++” (3) - intensive growth.

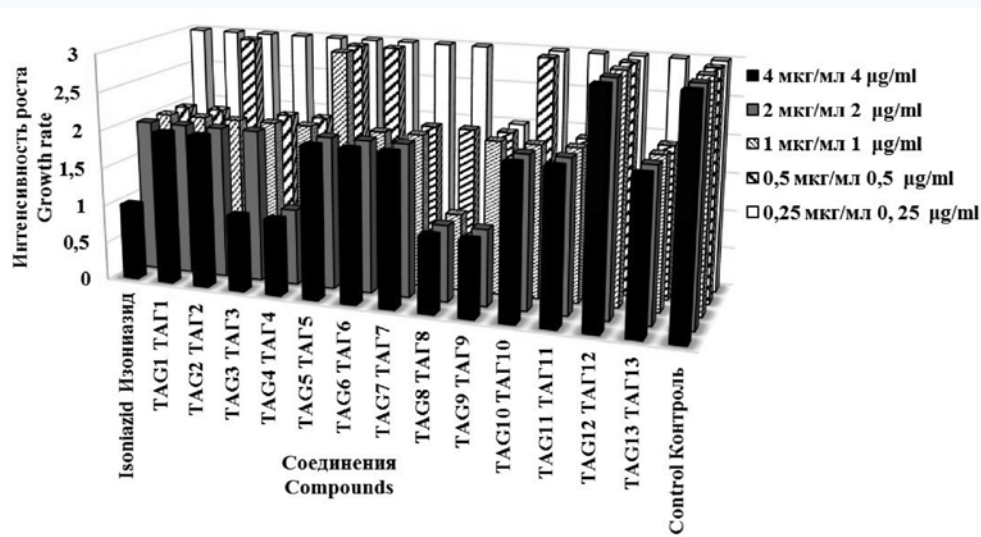


Рис. 5. Показатели визуальной оценки активности производных пиримидина в отношении роста *M. tuberculosis* H37Rv в диапазоне концентраций 4–0,25 мкг/мл

Примечание: «—» (0) – отсутствие роста, «+» (1) – слабый рост, «++» (2) – умеренный рост, «+++» (3) – интенсивный рост.

Fig. 5. Indicators of visual assessment of the activity of pyrimidine derivatives in relation to the growth of *M. tuberculosis* H37Rv in the concentration range of 4–0,25 µg/ml

Note: “—” (0) - no growth, “+” (1) - weak growth, “++” (2) - moderate growth, “+++” (3) - intensive growth.

Проведенная оценка посевов *M. tuberculosis* показала, что наибольший подавляющий эффект на рост культуры был обнаружен у соединения ТАГ3, который был даже несколько выше, чем у изониазида ($p \leq 0,05$). Антимикобактериальное действие соединений под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13 в отношении *M. tuberculosis* было сопоставимо с таковым препарата сравнения. Менее выраженный эффект наблюдался у соединений ТАГ2, ТАГ5, ТАГ6, ТАГ8, ТАГ9, ТАГ10, ТАГ11 и ТАГ12, которые при самых высоких используемых концентрациях были не способны полностью подавить рост

тест-культуры. Минимальное ингибирующее воздействие на *M. tuberculosis* отмечено у соединений ТАГ5 и ТАГ12.

Анализ полученных результатов позволяет предположить, что присутствие атомов кислорода в пиримидиновом цикле 5-арил(гетарил)метилиден-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионов, а также атомов азота в основе пиримидинового цикла, которые способны предоставлять неподеленные электронные пары для образования межмолекулярных водородных связей с активным сайтом фермента с образованием промежуточного комплекса, присутствие фенильного радикала,

определяющего липофильность ТАГ1, обуславливает проявление этим соединением выраженной активности в отношении *M. lufu*. Замещение бензойного кольца ковалентно-связанным атомом хлора в ТАГ4 также может опосредовать противомикробное действие вещества за счет изменения способности ароматической системы к реакциям электрофильного замещения, протекающим в ходе биосинтетических превращений, катализируемым различными ферментативными системами. Однако присутствие галогена в молекуле лекарственного вещества может определять его токсичность. Наличие непредельного фрагмента, связывающего гетероцикл и бензойное кольцо в молекулах обоих веществ, может обуславливать участие производных в окислительно-восстановительных реакциях, сопровождающихся переносом жирных кислот, образованием активных форм кислорода, окислительным фосфорилированием при участии корд-фактора, вследствие чего может влиять на нарушение биосинтеза липидного компонента клеточной мембраны микобактерий, подавлять их вирулентность, ингибировать отдельные звенья дыхательной цепи и, как следствие, вызывать гибель микробной клетки.

Бензофурановый цикл в структуре ТАГ7, вероятно, повышает гидрофобность соединения, облегчая его проникновение в клетку через липофильный гликолипидный слой. Частичное участие неподеленной пары в ароматической делокализации у кислородного атома фуранового цикла определяет ее подвижность и способность участвовать в межмолекулярном связывании по донорно-акцепторному механизму, делая кислород дополнительным центром, участвующим в образовании промежуточного комплекса с бактериальными ферментами. Введение в молекулу ТАГ10 пиразольного и оксазинового циклов увеличивает количество центров в виде атомов азота и кислорода, способных предоставить неподеленную пару электронов для образования водородных связей, и, как следствие, повышает вероятность дезактивации жизненно важных ферментов микобактерий. Замещение бензойного кольца в ТАГ3 диметиламинным радикалом повышает степень связывания с активным сайтом ферментов по атому азота, при этом компактная структура, в отличие от ТАГ7, ТАГ10, содержащих объемные гетероциклические заместители, не создает стерических препятствий при взаимодействии с белковыми молекулами. Вероятно, по этой причине степень антимикробного эффекта ТАГ3 более высокая, чем у перечисленных соединений.

Способность оказывать менее выраженное противомикробное действие ТАГ11 и ТАГ12, с одной стороны, имеющих в структуре достаточный набор функциональных групп, способных участвовать в формировании промежуточных адсорбционных комплексов с ферментативными мишенями, может быть объяснена симметричностью ТАГ12, конформационной изменчивостью, при которой фармакофор оказывается недоступным для взаимодействия, конкурентностью реакционных центров за связывание с аминокислотным остатком белковой молекулы фермента и прочими стерическими препятствиями. Вовлечение неподеленной пары гидроксильного заместителя бензойного кольца в ТАГ6 в ароматическое сопряжение делает ее неподвижной и несклонной к участию в донорно-акцепторном взаимодействии. Перераспределение электронов между атомами азота и кислорода в нитрогруппе в ТАГ5 блокирует электронные пары, обуславливая невозможность их участия в межмолекулярном связывании с мишенью. Являясь электроноакцептором, нитрогруппа ограничивает способность ароматической системы к реакциям электрофильного замещения, а также, способствует смещению электронной плотности от непредельного фрагмента, связанного с бензойным кольцом, понижает степень участия соединения в качестве восстановителя в значимых биологических окислительно-восстановительных процессах.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что все изучаемые соединения проявляют антимикробную активность. Наибольший подавляющий эффект в отношении *M. lufu* отмечен у соединений ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7, ТАГ12 и ТАГ13, который был сопоставим с таковым препарата сравнения – дапсона. По характеру ингибирующего воздействия на рост *M. tuberculosis* соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13 были сравнимы с изониазидом, а действие соединения ТАГ3 даже несколько превосходило препарат сравнения. Таким образом, среди изучаемых вновь синтезированных производных пиримидина наиболее выраженной антимикробной активностью как в отношении *M. lufu*, так и *M. tuberculosis* H37Rv обладают соединения под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13, что позволяет рассматривать их в качестве наиболее перспективных веществ для дальнейших исследований по поиску антимикробных, в том числе и противотуберкулезных препаратов.

Литература / References

1. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia: На пути к нулевому показателю лепры. Глобальная стратегия по борьбе с лепрой (Болезнь Хансена) на 2021–2030 гг. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2021:30. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342171> (19.12.2022).
2. Faget G.H., Pogge R.C., Johansen F.A., Dinan J.F., Prejean B.M., Eccles C.G. The promisin treatment of leprosy: a progress report. *Public Health Reports*. 1943;58(48):1729–1741. DOI: 10.2307/4584691.
3. Хрыков Г.А. Дальнейшее наблюдение за действием сульфоновых препаратов на лепрозный процесс. *Сборник трудов по лепре. Нукус*; 1957(1):83–89.
[Khrykov G.A. Further observation of the effect of sulfone preparations on the leprosy process. *Collection of Works on Leprosy. Nukus*; 1957(1):83–89. (In Russ.).]
4. Noordeen S.K. History of chemotherapy of leprosy *Clinics in Dermatology*. 2016;34(1):32–36. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2015.10.016.
5. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Воронцова А.А., Калинина П.А. Фармакотерапия лепры. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016;92(4):12–19.
[Kubanov A.A., Karamova A.E., Vorontsova A.A., Kalinina P.A. Pharmacotherapy of leprosy. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2016;92(4):12–19. (In Russ.).] DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-4-12-19.
6. Kar H.K., Gupta R. Treatment of leprosy. *Clinics in Dermatology*. 2015;33(1):55–65. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2014.07.007.
7. Самотруева М.А., Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Тюренков И.Н. Фармакологическая активность производных пиримидинов. *Астраханский медицинский журнал*. 2015;10(1):12–29.
[Samotruueva M.A., Tsibizova A.A., Yasyavskaya A.L., Ozerov A.A., Tyurenkov I.N. Pharmacological activity of pyrimidine derivatives. *Astrakhan Medical Journal*. 2015;10(1):12–29. (In Russ.).] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/farmakologicheskaya-aktivnost-proizvodnyh-pirimidinov> (19.12.2022).
8. Khrapova A.V., Saroyants L.V., Yushin M.Y., Zukhairaeva A.S., Velikorodov A.V. Prospects of using pharmacologically active compounds for the

- creation of antimycobacterial drugs. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;55(10):1108–1114. DOI: 10.1007/s11094-021-02544-4.
9. Shmalenyuk E.R., Chernousova L.N., Karpenko I.L., Kochetkov S.N., Smirnova T.G., Andreevskaya S.N. et al. Inhibition of *Mycobacterium Tuberculosis* strains H37Rv and MDR MS-115 by a new set of C-5 modified pyrimidine nucleosides. *Bioorg. Med. Chem.* 2013;21(17):4874–4884. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.07.003.
 10. Khandazhinskaya A.L., Alexandrova L.A., Matyugina E.S., Solyev P.N., Efremenkova O.V., Buckheit K.W. et al. Novel 5'-norcarbocyclic pyrimidine derivatives as antibacterial agents. *Molecules*. 2018;23(12):3069. DOI: 10.3390/molecules23123069.
 11. Yushin M.Yu., Ayupova A.K., Tyrkov A.G., Ilyasov F.K. Effect of 5-(Arylmethylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones on the course of experimental leprosy infection. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;55(10):1019–1022. DOI: 10.1007/s11094-021-02531-9.
 12. Yushin M.Yu., Tyrkov A.G., Saroyants L.V., Gabitova N.M., Khrapova A.V., Genatullina G.N. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of 5-(hetaryl-methylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones and 5-(2-chloropropylidene)-2,4,6-pyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-triones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020;54(2):134–137. DOI: 10.1007/s11094-020-02169-z.
 13. Меньшиков В.В., Анкирская А.С., Бехало В.А., Бойцов А.Г., Бондаренко В.М., Дехнич А.В. и др. Методики клинических лабораторных исследований. Том III. Клиническая микробиология. М.: Лабора; 2009:880. [Menshikov V.V., Ankirskaya A.S., Bekhalo V.A., Boytsov A.G., Bondarenko V.M., Dekhnich A.V. et al. Methods of clinical laboratory research. Volume III. Clinical microbiology. M.: Labora; 2009:880. (In Russ.).]
 14. Теппер Е.З., Шильникова В.К., Переверзева Г.И. Практикум по микробиологии. М.: Дрофа; 2004:256. [Tepper E.Z., Shilnikova V.K., Pereverzeva G.I. Microbiology workbook. M.: Drofa; 2004:256. (In Russ.).]

Информация о вкладе авторов

Луценко А.В. – разработка дизайна исследования, выполнение микробиологических посевов, поиск литературы, анализ и интерпретация результатов, написание первого варианта рукописи.

Юшин М.Ю. – разработка дизайна исследования, поиск литературы, анализ и интерпретация результатов, статистическая обработка результатов, доработка исходного варианта рукописи.

Генатуллина Г.Н. – анализ и интерпретация методов исследований, доработка исходного варианта рукописи.

Тырков А.Г. – синтез и предоставление образцов производных пиридина для исследований, доработка исходного варианта рукописи.

Аюпова А.К. – поиск литературы, доработка исходного варианта рукописи.

Сароянц Л.В. – проверка интеллектуального содержания, доработка исходного варианта рукописи.

Старикова А.А. – определение влияния особенностей строения образцов синтезированных соединений на характер фармакологического действия, доработка исходного варианта рукописи.

Самотруева М.А. – проверка интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи.

Information on author contributions

Lutsenko A.V. – development of study design, performing microbiological cultures, literature review, analysis and interpretation of the results, revision of the original version of the manuscript.

Yushin M.Yu. – development of study design, literature review, analysis and interpretation of results, statistical processing of results, revision of the original version of the manuscript.

Genatullina G.N. – analysis and interpretation of research methods, revision of the original version of the manuscript.

Tyrkov A.G. – synthesis and provision of samples of pyrimidine derivatives for research, revision of the original version of the manuscript.

Ayupova A.K. – literature review, revision of the original version of the manuscript.

Saroyants L.V. – intellectual content check, revision of the original version of the manuscript.

Starikova A.A. – determination of the influence of structural features of samples of synthesized compounds on the nature of the pharmacological action, revision of the original version of the manuscript.

Samotrueva M.A. – intellectual content check, final approval of the manuscript.

Сведения об авторах

Луценко Анна Викторовна, канд. биол. наук, научный сотрудник, отдел по изучению лепры; ассистент, кафедра клинической иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; доцент, кафедра прикладной биологии и микробиологии, Астраханский государственный технический университет. ORCID 0000-0001-8423-3351.

E-mail: ahrapova@yandex.ru.

Юшин Михаил Юрьевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отдел по изучению лепры, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0001-7211-0442.

E-mail: m-yush@mail.ru.

Генатуллина Гузель Наилевна, канд. биол. наук, заместитель руководителя; доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0001-5417-4477.

E-mail: genatullina@mail.ru.

Тырков Алексей Георгиевич, д-р хим. наук, профессор, декан химического факультета, профессор кафедры органической, неорганической и фармацевтической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева». ORCID 0000-0003-3229-5248.

E-mail: tyrkov@rambler.ru.

Аюпова Адилья Камильевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научная совместная лаборатория конструирования и физико-химических исследований оксидных магнитных материалов, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева»; старший научный сотрудник, отдел по изучению лепры, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0001-9872-1401.

E-mail: adilya_ayupova@mail.ru.

Information about the authors

Anna V. Lutsenko, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Leprosy Research Department, Assistant Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor, Department of Applied Biology and Microbiology, Astrakhan State Technical University. ORCID 0000-0001-8423-3351.

E-mail: ahrapova@yandex.ru.

Mikhail Yu. Yushin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Leprosy Research Department, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-7211-0442.

E-mail: m-yush@mail.ru.

Guzel N. Genatullina, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-5417-4477.

E-mail: genatullina@mail.ru.

Aleksey G. Tyrkov, D. Sc. (Chem.), Professor, Dean, Faculty of Chemistry, Professor, Department of Organic, Inorganic and Pharmaceutical Chemistry, Astrakhan State University named after V.N. Tatischeva. ORCID 0000-0003-3229-5248.

E-mail: tyrkov@rambler.ru.

Adilya K. Ayupova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Joint Laboratory for the Design and Physico-Chemical Research of Oxide Magnetic Materials, Astrakhan State University named after V.N. Tatischeva, Senior Researcher, Leprosy Research Department, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-9872-1401.

E-mail: adilya_ayupova@mail.ru.

Сароянц Людмила Валентиновна, д-р мед. наук, заведующий отделом по изучению лепры, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; профессор кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В.Н. Татищева». ORCID 0000-0002-4426-3860.

E-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Старикова Алла Андреевна, старший преподаватель, кафедра химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0002-5210-5248.

E-mail: alhimik.83@mail.ru.

Самотруева Марина Александровна, д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0001-5336-4455.

E-mail: ms1506@mail.ru.



Луценко Анна Викторовна, e-mail: ahrapova@yandex.ru.

Liudmila V. Saroyants, Dr. Sci. (Med.), Head, Leprosy Research Department, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor, Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University name of V.N. Tatischeva. ORCID 0000-0002-4426-3860.

E-mail: luda_saroyants@mail.ru.

Alla A. Starikova, Assistant, the Department of Chemistry, Faculty of Pharmacy, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-5210-5248.

E-mail: alhimik.83@mail.ru.

Marina A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Innovation Work, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-5336-4455.

E-mail: ms1506@mail.ru.



Anna V. Lutsenko, e-mail: ahrapova@yandex.ru.

Поступила 20.10.2022

Received October 20, 2022