

УДК: 579.253.2

РАЗНОВИДНОСТИ ГЕНОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГИБРИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Багаева Анна Юрьевна, Тюгаева Софья Андреевна, Гаврилов Денис Сергеевич, Катyreва Юлия Евгеньевна

Кафедра биологии и биотехнологий

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Бактериальные инфекции занимают важное место в структуре социально значимых заболеваний. По данным ВОЗ, в 2023 году во всем мире туберкулезом заболело 8,2 миллиона человек. По оценкам, в 2023 году во всем мире было зарегистрировано 1,25 миллиона смертей среди ВИЧ – отрицательных людей. Россия находится на втором месте по числу больных с резистентными формами туберкулеза. Особенно актуальна во всем мире проблема лечения туберкулеза. Лечение осложняется появлением новых штаммов микроорганизмов, и выработкой у них резистенции к уже существующим препаратам. **Цель исследования** – изучить литературные данные о туберкулезе и проблемах его лечения. Проанализировать новые способы борьбы с лекарственной устойчивостью. **Материал и методы.** Для достижения поставленной цели проводился анализ источников отечественной и иностранной литературы по данной проблеме преимущественно за последние 5 лет. Использовались базы данных научных электронных библиотек PubMed, Elibrary. **Результаты.** Гибридизация кумариновой группы с другими антибактериальными соединениями может предоставить возможности для разработки новых антибиотиков. **Выводы.** Объединение фторхинолона и кумарина в одну молекулу может обеспечить одновременное связывание и ингибирование обеих субъединиц гиразы у *M. tuberculosis*. Также данное гибридное соединение должно привести к повышению активности, преодолению лекарственной устойчивости, уменьшению побочных эффектов и сокращению сроков лечения.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерия туберкулеза, бактериальные инфекции, гираза, лекарственная устойчивость, резистентность, фторхинолоны, кумарины.

VARIETIES OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS GENES, THE USE OF BIOLOGICALLY ACTIVE HYBRID COMPOUNDS IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

Bagaeva Anna Yuryevna, Tyugaeva Sofya Andreevna, Gavrilov Denis Sergeevich, Katyreva Yulia Evgenievna

Department of Biology and Biotechnologies

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Bacterial infections occupy an important place in the structure of socially significant diseases. According to WHO, 8.2 million people worldwide contracted tuberculosis in 2023. It is estimated that there were 1.25 million deaths among HIV – negative people worldwide in 2023. Russia ranks second in the number of patients with resistant forms of tuberculosis. The problem of tuberculosis treatment is particularly relevant worldwide. Treatment is complicated by the appearance of new strains of microorganisms and their development of resistance to existing drugs. **The aim of the study** is to study the literature data on tuberculosis and the problems of its treatment. To analyze new ways to combat drug resistance. **Material and methods.** To achieve this goal, an analysis of the sources of domestic and foreign literature on this issue was carried out mainly over the past 5 years. The databases of scientific electronic libraries PubMed and Elibrary were used. **Results.** Hybridization of the coumarin group with other antibacterial compounds may open up opportunities for the development of new antibiotics. **Conclusions.** Combining fluoroquinolone and coumarin into a single molecule can provide simultaneous binding and inhibition of both gyrase subunits in *M. tuberculosis*. This hybrid compound should also lead to increased activity, overcome drug resistance, reduce side effects, and shorten treatment time.

Keywords: tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, bacterial infections, gyrase, drug resistance, resistance to fluoroquinolones, coumarins.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез является одним из самых смертоносных инфекционных заболеваний. Он ассоциируется с тяжелым течением болезни и высокой смертностью. Возбудителем является *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), которая попадает в организм воздушно – капельным путем и чаще всего поражает легкие [1]. Заболевание распространено среди людей разных возрастов [2]. Наиболее уязвимыми являются люди с вирусом иммунодефицитом

человека, сахарным диабетом, страдающие алкогольной и наркотической зависимостями [3]. По данным ВОЗ, в 2023 году во всем мире туберкулезом заболело 8,2 миллиона человек. Среди всех случаев заболевания туберкулезом, 6,1% были среди людей, живущих с ВИЧ. По оценкам, в 2023 году во всем мире было зарегистрировано 1,25 миллиона смертей среди ВИЧ – отрицательных людей [4]. Россия находится на втором месте по числу больных с резистентными формами туберкулеза. Основной проблемой лечения туберкулеза является лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза и ограниченность разновидностей противотуберкулезных препаратов [5,6]. Вследствие чего происходит увеличение числа людей больных лекарственно – устойчивым туберкулезом легких, а также создаются условия для формирования новых штаммов инфекций [7 – 9]. К причинам возникновения резистентных штаммов относят нерациональное применение антибиотиков для лечения и профилактики различных инфекционных заболеваний без достаточных к тому оснований, а также использование пищевых продуктов, содержащих антибиотики. Лекарственная устойчивость проявляется в том, что на возбудителя больше не действуют основные противотуберкулезные препараты – рифампицин и изониазид [10]. В ходе проведенных за последние годы фармакоэпидемиологических исследований было установлено, что основной причиной высоких показателей заболеваемости и смертности больных туберкулезом являются новые штаммы микобактерий, в результате чего применяемая химиотерапия может не действовать. Для решения этой проблемы требуется разработка новых противотуберкулезных препаратов и поиск актуальных схем лечения туберкулеза. Рост показателей распространенности туберкулезной инфекции свидетельствует о необходимости создания противотуберкулезного препарата с новыми механизмами действия, чтобы формирование лекарственной устойчивости стало трудной или невыполнимой задачей для возбудителя [11].

Цель исследования – изучить литературные данные о туберкулезе и проблемах его лечения. Проанализировать новые способы борьбы с лекарственной устойчивостью, изучить потенциальные лекарственные соединения с противотуберкулезной активностью и возможные мишени для их воздействия на возбудителя.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели проводился анализ источников отечественной и иностранной литературы по данной проблеме преимущественно за последние 5 лет. Использовались базы данных научных электронных библиотек PubMed, Elibrary.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Противотуберкулезные препараты воздействуют на ДНК – гиразу бактерий, блокируя ее размножение. ДНК – гирана является важным бактериальным ферментом, который катализирует АТФ – зависимую отрицательную суперспирализацию двухцепочечной замкнутой кольцевой ДНК. Гирана принадлежит к классу ферментов, известных как топоизомеразы, которые участвуют в контроле топологических переходов ДНК [12]. Она состоит из двух субъединиц А и В, кодируемых генами *gyrA* и *gyrB*, соответственно, и образующих каталитически активный гетеротетрамерный центр *GyrA2 – GyrB2* размером 350 кДа. Субъединица А состоит из N – концевой (breakage – reunion domain (BRD)) и C – концевой доменов, а субъединица В включает в себя домен АТФаза и домен Toprim (топоизомераза праймаза). В процессе каталитической активности фермента участок N – концевой домена субъединицы А связывает G – участок ДНК (место разрыва, «N – концевые ворота») [13,14].

В схему лечения обязательно включают препараты фторхинолонового ряда [15, 16]. Механизм их действия заключается в ингибировании *GyrA*, участвующей в устранении сверхспирализации ДНК во время репликации [17, 18]. Кумариновая группа распространена повсеместно в природе, но менее известная в качестве противобактериального соединения. Она может связываться с В – субъединицей ДНК – гиразы у бактерий и ингибировать суперспирализацию ДНК, блокируя активность АТФазы. Следовательно, производные кумарина обладают потенциальной антибактериальной активностью [19]. Таким образом,

можно предположить, что гибридизация кумариновой группы с другими антибактериальными соединениями может предоставить возможности для разработки новых антибиотиков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Новая серия соединений на основе хинолонов, содержащих кумариновую группу, была синтезирована и изучена на предмет их антибактериальной активности в отношении к разным группам бактерий. К примеру, метициллин резистентный золотистый стафилококк (MRSA). Полученное вещество проявляло более мощную антибактериальную активность по отношению к референтным препаратам в отношении исследуемых штаммов [20]. Следовательно, можно предположить, что подобный метод создания новых противобактериальных соединений можно применить и в лечении туберкулеза. Это поможет справиться с лекарственной устойчивостью и сократить срок лечения больных.

ВЫВОДЫ

1. Объединение фторхинолона и кумарина в одну молекулу может обеспечить одновременное связывание и ингибирование обеих субъединиц гиразы у *M. tuberculosis*.

2. Данное гибридное соединение должно привести к повышению активности, преодолению лекарственной устойчивости, уменьшению побочных эффектов и сокращению сроков лечения т.к. препарат будет воздействовать сразу на обе субъединицы *gyrA* и *gyrB*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гришина, Т.Ю. Эпидемиология заболевания туберкулезом / Т.Ю. Гришина // *Endless light in science*. – 2024. – № 31. – С. 18 – 22.
2. Рахимов, А.К. Усилия по борьбе с легочным туберкулезом среди подростков и детей / А.К. Рахимов // *Наука, образование и культура*. – 2024. – № 3. – С. 45 – 49.
3. Нагапетян, А.Р. Моделирование показателей заболеваемости населения туберкулезом в регионах РФ на основе семейства моделей пространственной авторегрессии / А.Р. Нагапетян, А.А. Рымарева, А.С. Петрухина // *Теория и практика общественного развития*. – 2023. – № 1. – С. 59 – 67.
4. ВОЗ World Health Statistics 2023. Geneva: WHO Library; 2023
5. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, Ю.Г. Григорьев [и др.]. – Москва: Изд – во ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 208 с.
6. Жукова, Е.М. Ингибиторы протонной помпы в комплексном лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / Е.М. Жукова, Т.А. Малькова, О.А. Серов // *Вестник современной клинической медицины*. – 2024. – Т. 17, № 5. – С. 31 – 37.
7. Черняева, Е.Н. Биохимические механизмы лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* / Е.Н. Черняева // *Biological Communications*. – 2012. – № 2. – С. 77 – 91.
8. Ляшенко, А.А. Генетические варианты микобактерий туберкулеза и их эпидемиологическая значимость / А.А. Ляшенко // *Science Rise* – 2015. – Т. 3, № 4. – С. 13–18.
9. A Series of Spiropyrimidinetriones that Enhances DNA Cleavage Mediated by *Mycobacterium tuberculosis* Gyrase / J. A. W. Byl, R. Mueller, B. Vax [et al.] // *ACS Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 9, № 3. – P. 706 – 715.
10. Эффективность лечения рифампицин – устойчивого туберкулеза в сочетании с синдромом зависимости алкоголя / Ю.А. Шейфер, И.С. Гельберг, С.Н. Демидик, С.Б. Вольф // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2023. – Т. 21, № 1. – С. 46 – 51.
11. Усачева, Н.Э. Современные фармакологические разработки перспективных противотуберкулезных препаратов / Н.Э. Усачева, В.Е. Новиков, Т.В. Мякишева // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 43 – 51.
12. Разнообразие и функции топоизомераз типа II / Д.А. Сутормин, А.Х. Галивонджян, А.В. Полховский [и др.] // *Acta Naturae*. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 59 – 75.
13. Варианты генов *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (обзор литературы) / Е.И. Гордеева, П.Н. Филиппов, Н.В. Турсунова, А.В. Салмин // *Научные результаты биомедицинских исследований*. – 2024. – № 3. – С. 324 – 338.
14. Characterizing the gene mutations associated with resistance to gatifloxacin in *Mycobacterium tuberculosis* through whole – genome sequencing / J. Bi, Q. Guo, X. Fu [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 112. – P. 189 – 194.
15. Фторхиналоны: синтез и применение / В.Н. Чарушин, Г.Н. Липунова, О.Н. Чупахин, Э.В. Носова. – Москва: Физматлит, 2014. – 319 с.
16. Новиков, В.Е. Фармакология хинолонов и фторхинолонов / В.Е. Новиков // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2008. – № 3. – С. 57 – 61.
17. Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами / Л.С. Лавренчук, Т.В. Миногина, Д.В. Вахрушева, С.Н. Скорняков // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 421 – 427.
18. Татаева, С.Д. Разработка левофлоксацин – селективного электрода для целей медицинской диагностики / С.Д. Татаева, А.К. Абдурахманова, К.Э. Магомедов // *Вестник Дагестанского государственного университета*. – 2022. – Т. 37, № 2. – С. 79 – 87.
19. Coumarin – containing hybrids and their antibacterial activities / D. Feng, A. Zhang, Y. Yang, P. Yang // *Archiv der Pharmazie*. – 2020. – Vol. 353, №6. – P. 158 – 163.
20. Synthesis and antibacterial activity of quinolone – based compounds containing a coumarin moiety / S. Emami, A. Foroumadi, M. A Faramarzi, N. Samadi // *Archiv der Pharmazie*. – 2008. – Vol. 341, № 1. – P. 42 – 48.

Сведения об авторах

А.Ю. Багаева* – студент

С.А. Тюгаева – студент

Д.С. Гаврилов – ассистент кафедры

Ю.Е. Катырева – старший преподаватель

Information about the authors

A.Y. Bagaeva* – Student

S.A. Tyugaeva – Student

D.S. GavriloV – Department Assistant

Y.E. Katreva – Senior Lecturer

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

anna.ba9@yandex.ru

УДК: 612.115.35

ВЫЯВЛЕНИЕ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА И АКТИВНОСТИ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Бадем Айсель Ахметовна, Бубнова Лидия Евгеньевна

Кафедра нормальной и патологической физиологии

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»

Чебоксары, Россия

Аннотация

Введение. Несмотря на значимые достижения в области диагностики и лечения сердечно – сосудистых заболеваний эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируют дальнейший рост заболеваемости и смертности от сердечно – сосудистых заболеваний. **Цель исследования** – выявление повышения уровня гомоцистеина и активности фактора Виллебранда у женщин с перенесенным инфарктом миокарда в сравнении с группой женщин без инфаркта в анамнезе. **Материал и методы.** для теоретической части этой работы был проведен поиск научных статей в базах данных Pubmed, ResearchGate и Elibrary за промежуток времени с 2018 по 2023 годы с использованием ключевых слов на русском и английском языках. Для практической части были проанализированы истории болезни пациентов кардиологического отделения Бюджетное учреждение «Республиканский клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. **Результаты.** У женщин с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) выявлено: повышенный уровень гомоцистеина (25 мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой (18,4 мкмоль/л, $p<0,05$), увеличение активности фактора Виллебранда (223,69% против 135,34%, $p<0,05$), традиционные факторы риска (сахарный диабет, ожирение, гипертония) не показали значимых различий между группами, кроме курения (47,7% у пациенток с ИМ vs 16,1% в контроле, $p<0,05$), уровень фибриногена был выше в группе ИМ (4,4 г/л vs 3,9 г/л, $p<0,05$), что подтверждает роль гиперкоагуляции в патогенезе ИМ. **Выводы.** Результаты исследования показали, что у женщин с перенесенным инфарктом миокарда достоверно повышены уровни гомоцистеина (25 мкмоль/л против 18,4 мкмоль/л в контроле) и активности фактора Виллебранда (223,69% против 135,34%), что свидетельствует об их роли в развитии эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, дисфункция эндотелия, тромбоз, фактор Виллебранда, гомоцистеин.

DETECTION OF INCREASED HOMOCYSTEINE LEVELS AND WILLEBRAND FACTOR ACTIVITY IN WOMEN WHO HAVE HAD A MYOCARDIAL INFARCTION

Badem Aysel Akhmetovna, Bubnova Lidiya Evgenievna

Department of Normal and Pathological Physiology

Chuvash State University named after I.N. Ulyaniv

Cheboksary, Russia

Abstract

Introduction. Despite significant achievements in the field of diagnosis and treatment of cardiovascular diseases, experts from the World Health Organization (WHO) predict a further increase in morbidity and mortality from cardiovascular diseases. **The aim of the study** is to identify an increase in homocysteine levels and Willebrand factor activity in women with a history of myocardial infarction compared with a group of women without a history of heart attack. **Material and methods.** For the theoretical part of this work, a search was conducted for scientific articles in the Pubmed, ResearchGate and Elibrary databases for the period from 2018 to 2023 using keywords in Russian and English. For the practical part, the medical records of patients of the cardiology department of the Republican Clinical Hospital were analyzed. **Results.** In women with myocardial infarction (MI), it was revealed: increased homocysteine levels (25 mmol/l) compared with the control group (18.4 mmol/L, $p<0.05$), increased activity of the Willebrand factor (223.69% vs. 135.34%, $p<0.05$),