

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.28:579

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.2.93>

О. Г. Сечко¹, Н. С. Гурина¹, В. М. Царенков¹, И. Н. Слабко¹,
Ф. Макаев^{2,3}, А. Унку³, В. Валика³

ОЦЕНКА АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОПИЛТИАДИАЗОЛОХИНАЗОЛИНА В ОТНОШЕНИИ *Mycobacterium intracellulare*

¹Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

²Лаборатория органического синтеза и биофармацевтики, Институт химии,
г. Кишинев, Молдова

³Научный центр разработки лекарственных средств,
Государственный университет медицины и фармации
имени Николая Тестемицану, г. Кишинев, Молдова

*Изучаемые соединения – производные пропилтиадиазолохиназолина – являются аналогами триптантрина. Установлено, что триптантрин и его производные обладают различной антимикобактериальной активностью in vitro и in vivo. Настоящая серия экспериментов посвящена изучению антимикобактериальной активности трех производных пропилтиадиазолохиназолина, полученных в лаборатории органического синтеза и биофармацевтики Института химии академии наук Молдовы на нетуберкулезном штамме *Mycobacterium intracellulare*, который входит в состав *Mycobacterium avium complex* (МАС). Представители МАС являются одними из основных видов возбудителей, вызывающих микобактериоз. В этой связи производные пропилтиадиазолохиназолина представляют интерес для всестороннего изучения как потенциальный антимикобактериальный препарат. Для изучения антимикобактериальной активности был использован метод разведений в плотной питательной среде Миддлбура 7Н9 с глицерином в чашках Петри. Для оценки антимикобактериальной активности использовали визуальную оценку роста *M. intracellulare* в плотной питательной среде. Показано, что изучаемые соединения подавляют рост *M. intracellulare*. Наиболее активным в исследованиях оказалось соединение № 1 – 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она.*

Ключевые слова: *производные пропилтиадиазолохиназолина, антимикобактериальная активность, *Mycobacterium avium complex* (МАС), *Mycobacterium intracellulare*, микобактериоз.*

ВВЕДЕНИЕ

Изучаемые нами соединения – производные пропилтиадиазолохиназолина – являются аналогами триптантрина (индоло-[2,1-б]-хиназолин-6,12-диона). Установлено, что триптантрин и его производные обладают различной антимикобактериальной активностью in vitro и in vivo [1-3]. Кроме того, анализ молекулярного докинга триптантрина и его производных с Mbt InhA (еноил-АПБ(ацилпереносящий белок)-редуктазой микобактерий туберкулеза) продемонстрировал хороший уро-

вень сродства к ферменту [4]. InhA является мишенью для таких лекарственных средств (ЛС), как изониазид (противотуберкулезное ЛС I ряда) и этионамид (противотуберкулезное ЛС II ряда). Изониазид и этионамид являются пролекарствами, и механизм их активации включает микобактериальные ферменты: каталазу/пероксидазу (KatG) и флавиномоноксигеназу (EthA). Мутации в генах, кодирующих эти ферменты, соответственно KatG и EthA, считаются одними из основных причин развития устойчивости у штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к данным

лекарственным средствам [5]. В результате предпринимаемые в настоящее время усилия по поиску новых противотуберкулезных молекул направлены на фармацевтическую разработку новых ингибиторов InhA, которые не требуют активации с помощью KatG и EthA [6].

Преыдущая серия экспериментов была посвящена изучению антимикобактериальных свойств трех производных пропилтиадиазолохиназолина на штамме *Mycobacterium terrae* 15755 (*M. terrae* 15755), который рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [7]. Было установлено, что три производных пропилтиадиазолохиназолина подавляли рост *M. terrae* 15755 при концентрации 200 мкг/мл (минимальная ингибирующая концентрация), при такой же концентрации, как и противотуберкулезное лекарственное средство I ряда рифампицин. Это являлось для нас положительной характеристикой и толчком для дальнейшего изучения производных пропилтиадиазолохиназолина.

Настоящая серия экспериментов посвящена изучению антимикобактериальных свойств трех производных пропилтиадиазолохиназолина на нетуберкулезном штамме *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*), который является возбудителем микобактериозов.

Для настоящего эксперимента был выбран штамм *M. intracellulare*, который входит в состав *Mycobacterium avium* complex (MAC). Представители MAC (*M. avium* и *M. intracellulare*) являются одними из основных видов возбудителя, вызывающих микобактериоз [8–10]. Впервые о заболеваниях, вызванных атипичными микобактериями, сообщалось А. Тимпе и Е. Н. Рунуон (1954) [11]. Эпидемиологические данные показывают рост числа нетуберкулезных микобактериозов во всем мире [12, 13]. В Китае в период 1990–2010 годы доля нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) среди всех микобактериальных изолятов увеличилась с 11,1% до 22,9% случаев [8]. Согласно данным отечественных авторов, MAC вызывают примерно 75% всех микобактериозов легких, являются основным возбудителем микобактериозных лимфаденитов [14].

В течение первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции, когда был отмечен рост смерт-

ности пациентов в стадии СПИДа от генерализованной инфекции, вызванной НТМБ, стало очевидным, что микобактериозы требуют внимания и глубокого изучения [10].

Микобактериозы – это инфекционные заболевания, возбудителями которых являются условно-патогенные НТМБ, которые в условиях сниженной иммунологической реактивности человеческой популяции приобретают эпидемическое распространение. Большинство НТМБ непатогенны для здоровых людей, но почти все они могут быть причиной оппортунистических инфекций у восприимчивых людей, что указывает на большую значимость НТМБ как инфекционного агента. Восприимчивость может быть связана с рядом факторов: иммуносупрессия, обусловленная системным применением глюкокортикоидов и цитостатиков; лечение блокаторами фактора некроза опухоли α (этанерцепт, инфликсимаб или адалимумаб увеличивают риск туберкулеза в 4–10 раз, но также увеличивают риск нетуберкулезных микобактериозов [15]). Факторами, повышающими восприимчивость человека к нетуберкулезным микобактериям, являются также заболевания легких, заболевания соединительной ткани, мукоцилиарный клиренс, гены иммунного ответа [13], сахарный диабет, расстройства пищевого поведения и пожилой возраст [12]. К относительным причинам роста микобактериозов относятся снижение заболеваемости населения туберкулезом, совершенствование методов выделения и идентификации НТМБ [10], применение иммуномодулирующих препаратов. Также было показано, что показатели атмосферной влажности и температуры, концентрации определенных факторов почвы коррелируют с более высокой распространенностью НТМБ [13, 16].

НТМБ относятся к порядку Actinomycetales, семейству Mycobacteriaceae, включающему 2 рода: *Mycobacterium* и *Amycolicococcus* [17]. На сегодняшний день идентифицировано более 200 видов микобактерий (полный список можно найти по ссылке <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>). Микобактериоз вызывают около 60 видов НТМБ, которые классифицируются по скорости роста на питательных средах на медленно растущие (видимый рост на среде более чем через

7 дней) и быстрорастущие (видимый рост на среде менее чем через 7 дней). НТМБ включают виды микобактерий, отличные от *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis* и *Mycobacterium tuberculosis*. К наиболее клинически значимым видам медленно растущих НТМБ относятся следующие: *M. avium complex* (МАС), *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*. Среди всех быстрорастущих НТМБ наиболее часто встречаются *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* [18]. Представители рода *Mycobacterium* устойчивы к различным стрессовым условиям, таким как высокая температура, окислительный стресс, недостаток питательных веществ, отсутствие воды и кислорода [19].

Основными источниками НТМБ являются вода и почва. Вероятно, что НТМБ попадают в человеческий организм в результате многократного его контакта с окружающей средой, исходя из общепринятой парадигмы, согласно которой биоаэрозоли воды и почвы, обогащенные НТМБ, могут попадать в легкие. Данные, демонстрирующие, что НТМБ, выделенные из легких пациентов, генетически идентичны НТМБ, обнаруженным в окружающей их среде, подтверждают это. НТМБ обнаруживаются в биопленках водопроводных труб, кондиционерах, холодильных установках, природных водах, донных отложениях и в ассоциации с бентосными водорослями, в амебах, на границе раздела воздух-вода, в богатых торфом почвах, питьевой воде, водонагревателях, катетерах, небулайзерах в блоках нагревания-охлаждения, а также в пыли сидений кинотеатров, пылесосах, паутине и т.д. *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. kansasii*, *M. gordonae* и *M. Xenopi* – это виды НТМБ, наиболее часто встречающиеся в системах распределения воды, в водоемах, включая озера, реки и ручьи, а также в почве и в пыли (Falkinham, 2009; Ulmann et al., 2015). Falkinham et al. (2008) были первыми, кто продемонстрировал, что *M. avium*, выделенный от пациента с микобактериозом, имел клональные отношения с *M. avium*, выделенным из биопленки его домашнего душа. Falkinham также впервые сообщил об идентичных ДНК НТМБ из мокроты пациентов и соответствующих изолятов из воды душа, проливая свет на парадигму, согласно которой вдыхание аэрозолей во

время принятия душа является вероятным способом попадания НТМБ в организм человека (Falkinham, 2011). Гидрофобность клеточной поверхности НТМБ является основным фактором, поддерживающим их в биопленках как природных вод, так и в биопленках искусственных систем распределения питьевой воды, воды больниц и бытовой сантехники. Из-за гидрофобности клеточной поверхности НТМБ обнаруживаются в аэрозольных частицах, присутствующих над естественными водоемами, душевыми насадками, гидромассажными ваннами и спа, а также в биопленках, которые образуются в этих местах (Falkinham, 2013). Виды МАС были обнаружены в больничных системах распределения горячей питьевой воды, в больничной водопроводной воде, используемой для диализа, и в воде, используемой для приготовления медицинских растворов, что свидетельствует о склонности НТМБ к прилипанию к поверхностям трубопроводов (Bolan et al., 1985; Safranek et al., 1987; Hector et al., 1992). Вспышки *M. chimaera*, связанные с установками нагревателя-охладителя, используемыми во время операций на открытом сердце, создали проблемы для медицинского сообщества (Sax et al., 2015; Schreiber et al., 2016; Marra et al., 2017). Кожные инфекции *M. fortuitum* были связаны с гидромассажными ваннами для ног в маникюрных салонах штатов Калифорния и Джорджия (Winthrop et al., 2004). Кожные инфекции, вызванные *M. chelonae*, были связаны с загрязненной водой, используемой для разбавления чернил для татуировок, и с нестерилизованными инструментами (Mudedla et al., 2015). МАС также был изолирован из источников холодной воды, включая воду в плавательных бассейнах. Фактически спасатели, длительное время подвергающиеся воздействию аэрозолей в закрытых плавательных бассейнах, восприимчивы к микобактериозу (Rose et al., 1998; Koschel et al., 2006) [16].

Таким образом, с ростом значений показателей заболеваемости микобактериозами, распространенности и абсолютного числа пациентов возрастает потребность в новых соединениях, обладающих активностью против нетуберкулезных микобактерий. В этой связи производные пропилтиадиазолохиназолина представляют интерес для всестороннего изучения как потенци-

альное новое антимикобактериальное лекарственное средство.

Цель исследования – оценить антимикобактериальное действие производных пропилтиадиазолохиназолина в отношении нетуберкулезного штамма *Mycobacterium intracellulare*, который является основным возбудителем микобактериозов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были три соединения, которые являются производными пропилтиадиазолохиназолина, полученные в лаборатории органического синтеза и биофармацевтики Института химии Академии наук Молдовы. Соединение № 1 – 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-*b*]-хиназолин-5-она, структурная формула которого представлена на рисунке 1.

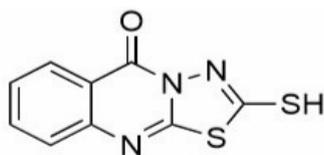


Рисунок 1. – Структурная формула 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-*b*]-хиназолин-5-она (соединение № 1)

Соединения № 2 и № 3 являются производными соединения № 1, которые были синтезированы для повышения биодоступности. Соединение № 2 – соль серной кислоты – сульфат 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-*b*]-хиназолин-5-она. Соединение № 3 – комплекс 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-*b*]-хиназолин-5-она с β-циклодекстрином, в случае прямого контакта комплекса с клеткой *M. tuberculosis* присутствие циклодекстринов в составе может увеличить проницаемость микобактериальной стенки для активного вещества [20].

Исследование антимикобактериальных свойств производных пропилтиадиазолохиназолина проводили на нетуберкулезном штамме микобактерий *M. intracellulare* с использованием метода разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для оценки антимикобактериальных свойств использовали визуальную оценку роста *M. intracellulare* в плотной питательной среде в чашках

Петри. Метод серийных разведений основан на создании последовательных разведений изучаемого вещества в питательной среде в порядке геометрической или арифметической прогрессии. В нашем эксперименте концентрация изучаемых соединений в ряду серийных разведений убывала в геометрической прогрессии с коэффициентом 2. Для этого был приготовлен исходный раствор изучаемого соединения в диметилсульфоксиде (ДМСО) с концентрацией 2000 мкг/мл, который затем добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200; 100; 50 мкг/мл). Затем культуру микобактерий высевали во все анализируемые растворы. Кроме того, выполнялись два контрольных опыта. Первый контрольный опыт выполнялся для контроля влияния растворителя: для этого был приготовлен ДМСО в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества, 200 мкг/мл, который добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином, затем культуру микобактерий высевали в анализируемый раствор. Второй контрольный опыт выполнялся для контроля роста культуры, поэтому не содержал никаких добавок. Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения антимикобактериальных свойств производных пропилтиадиазолохиназолина приведены в таблице, где показан наблюдаемый рост *M. intracellulare* при различных концентрациях изучаемых соединений – 50 мкг/мл, 100 мкг/мл и 200 мкг/мл.

«Кристаллизация» в таблице означает, что раствор изучаемого соединения в ДМСО при добавлении к питательной среде кристаллизовался. Кристаллизация свидетельствует о том, что изучаемое соединение не высвободилось в питательную среду и не оказывало свое действие на *M. intracellulare* в полной мере.

Соединение № 1 – 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-*b*]-хиназолин-5-она – во всех 3 экспериментах при концентрации 50,0 мкг/мл подавляло рост

Таблица. – Показатели визуальной оценки активности производных пропилтиадиазолахиназолина в отношении роста *Mycobacterium intracellulare* (среда Миддлбука 7Н9 с глицерином)

№ соединения	Химическое название соединения	Концентрация изучаемого соединения, мкг/мл		
		50,0 мкг/мл	100,0 мкг/мл	200,0 мкг/мл
1	2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она	++	+++ кристаллизация	+++ кристаллизация
		++	+++ кристаллизация	+++ кристаллизация
		++	+++ кристаллизация	+++ кристаллизация
2	сульфат 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она	++++	+++ кристаллизация	+++ кристаллизация
		++++	+++ кристаллизация	++ кристаллизация
		++++	+++ кристаллизация	+++ кристаллизация
3	комплекс 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она с β-циклодекстрином	++++	+++	++
		++++	++	++
		++++	++	+
4	ДМСО (растворитель)			++++
5	Контроль роста культуры <i>M. intracellulare</i>		++++	

Примечания: «++++» – обильный рост, «+++» – сильный рост, «++» – слабый рост, «+» – незначительный рост, «-» – отсутствие роста.

микобактерий с обильного роста до слабого роста (рисунок 2). При более высоких концентрациях – 100,0 мкг/мл и 200 мкг/мл – раствор изучаемого соединения кристаллизовался во всех 3 экспериментах, поэтому изучаемое соединение не высвободилось в полной мере в питательную среду и рост микобактерий снизился с обильного до сильного.

Соединение № 2 – сульфат 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-

5-она – во всех 3 экспериментах при концентрации 50 мкг/мл не подавляло рост микобактерий. При более высоких концентрациях – 100,0 мкг/мл и 200 мкг/мл – раствор изучаемого соединения кристаллизовался во всех 3 экспериментах, поэтому изучаемое соединение не высвободилось в полной мере в питательную среду, но даже с учетом кристаллизации при концентрации 200 мкг/мл в одном эксперименте рост микобактерий снизился с обильного до



Рисунок 2. – Рост *Mycobacterium intracellulare* в присутствии соединения 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она (соединение № 1) при концентрации 50 мкг/мл

слабого. В остальных экспериментах при концентрациях 100,0 мкг/мл и 200 мкг/мл рост микобактерий снизился с обильного до сильного.

Соединение № 3 – комплекс 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она с β-циклодекстрином – во всех 3 экспериментах при концентрации 50 мкг/мл не подавляло рост микобактерий. При концентрации 100 мкг/мл рост микобактерий снизился с обильного до слабого (в 2 экспериментах из 3) и с обильного до сильного (в 1 эксперименте из 3). При концентрации 200 мкг/мл рост микобактерий снизился с обильного до слабого роста (в 2 экспериментах из 3) и с обильного до незначительного роста (в 1 эксперименте из 3).

Растворитель ДМСО в максимальной концентрации анализируемого вещества 200 мкг/мл не подавлял рост микобактерий (рисунок 3).



Рисунок 3. – Рост *Mycobacterium intracellulare* в присутствии растворителя ДМСО при концентрации 200 мкг/мл

Таким образом, три производные пропилтиадиазолохиназолина – 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она, сульфат 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она и комплекс 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она с β-циклодекстрином подавляют рост нетуберкулезного штамма *M. intracellulare*, который является основным возбудителем микобактериозов. Ни в одном из экспериментов не наблюдалось полного стопроцентного ингибирования роста *M. intracellulare*, поэтому установить значение минимальной ингибирующей концентрации не удалось. Стоит отметить что все три соединения при концентрации 100 мкг/мл подавляли рост микобактерий

в большей или меньшей степени, несмотря на кристаллизацию раствора субстанции. Соединение № 1 – 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она – оказалось наиболее активным в исследованиях: во всех 3 экспериментах при концентрации 50,0 мкг/мл подавляло рост *M. intracellulare* с обильного роста до слабого роста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Три производные пропилтиадиазолохиназолина – 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она, сульфат 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она и комплекс 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она с β-циклодекстрином – подавляют рост нетуберкулезного штамма *M. intracellulare*, который является основным возбудителем микобактериозов, что является положительной характеристикой для дальнейшего изучения производных пропилтиадиазолохиназолина.

Наиболее активным в исследованиях оказалось соединение № 1 – 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она – во всех 3 экспериментах при концентрации 50,0 мкг/мл подавляло рост *M. intracellulare* с обильного роста до слабого роста.

Работа выполнена при поддержке Белорусского фонда фундаментальных исследований в рамках Международного Белорусско-Молдавского проекта № М19МЛДГ-010 от 21.06.2019 «Получение и фармацевтическое исследование пропилтиадиазолохиназолина с оптимизированными биофармацевтическими свойствами» (Приказ ГКНТ от 07.06.2019 № 166, протокол заседания бюро Научного совета БРФФИ от 21.06.2019 № 6).

SUMMARY

O. G. Sechko, N. S. Gurina, V. M. Tsarenkov, I. N. Slabko, F. Macaev, A. Uncu, V. Valica

ASSESSMENT OF ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF PROPYLTHIADIAZOLOQUINAZOLINE DERIVATIVES AGAINST MYCOBACTERIUM INTRACELLULARE

The compounds studied are propylthiadiazoloquinazoline derivatives, tryptanthrin analogs. Tryptanthrin and its derivatives were found to have different antimycobacterial activity in vitro and in vivo. This series of

experiments is devoted to the study of antimycobacterial activity of three propylthiadiazoloquinazoline derivatives obtained in the laboratory of organic synthesis and Biopharmaceutics of the Institute of Chemistry of the Academy of Sciences in Moldova using a non-tuberculous strain of *Mycobacterium intracellulare*, which is a part of the *Mycobacterium avium* complex (MAC). Species of the MAC are one of the main pathogen types causing mycobacteriosis. In this regard, propylthiadiazoloquinazoline derivatives are of interest for a comprehensive study as a potential antimycobacterial drug. To study antimycobacterial activity the method of dilutions in a dense nutrient medium of Middlebrook 7H9 broth with glycerol in Petri dishes was used. To assess antimycobacterial activity visual assessment of *M. intracellulare* growth in a solid nutrient medium was used. It is shown that the compounds studied inhibit *M. intracellulare* growth. The most active compound was compound № 1 – 2-mercapto-5H-[1,3,4]-thiadiazolo-[2,3-b]-quinazoline-5-one.

Keywords: propylthiadiazoloquinazoline derivatives, antimycobacterial activity, *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Mycobacterium intracellulare*, mycobacteriosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Indolo 2, 1-biquinazoline-6, 12-dione antibacterial compounds and methods of use thereof: pat. US 5441955 / W. R. Baker, L. A. Mitscher ; assignee PathoGenesis Corporation. – N 8/154,784 ; publ. 15.08.1995.
2. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of tryptanthrins as antitubercular agents / J. M. Hwang [et al.] // *J. of Natural Products*. – 2013. – Vol. 76, N 3. – P. 354–367.
3. Jahng, Y. Progress in the studies on tryptanthrin, an alkaloid of history / Y. Jahng // *Arch. of pharmacal research*. – 2013. – Vol. 36, N 5. – P. 517–535.
4. Docking studies on novel alkaloid tryptanthrin and its analogues against enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) of *Mycobacterium tuberculosis* / A. Tripathi [et al.] // *Indian J. of Biochemistry & Biophysics*. – 2012. – Vol. 49, N 6. – P. 435–441.
5. Tryptanthrin analogues as inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: Activity against *Mycobacterium tuberculosis*, toxicity, modeling of enzyme binding / G. Duca [et al.] // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 19, N 8. – P. 609–619.
6. Zhang, Y. Progress on the Discovery of Inhibitors of InhA, the FAS II Enoyl-ACP Reductase TB Drug Discovery Targeted on InhA / Y. Zhang, L. Xie, J. Xie // *Letters in Drug Des. & Discovery*. – 2016. – Vol. 13, N 6. – P. 539–546.
7. Griffiths, P. A. *Mycobacterium terrae*: a potential surrogate for *Mycobacterium tuberculosis* in a standard disinfectant test / P. A. Griffiths, J. R. Babb, A. P. Fraise // *J. of Hospital Infection*. – 1998. – Vol. 38, N 3. – P. 183–192.
8. Differences in risk factors and drug susceptibility between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* lung diseases in China / Z. Zhang [et al.] // *Intern. J. of antimicrobial agents*. – 2015. – Vol. 45, N 5. – P. 491–495.
9. Accurate differentiation of *Mycobacterium chimaera* from *Mycobacterium intracellulare* by MALDI-TOF MS analysis / A. B. Pranađa [et al.] // *J. of Med. Microbiology*. – 2017. – Vol. 66, N 5. – P. 670–677.
10. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики / Л. Д. Гунтупова [и др.] // *Эпидемиология и инфекцион. болезни*. – 2012. – № 2. – С. 8–14.
11. Timpe, A. The relationship of «atypical» acid-fast bacteria to human disease: a preliminary report / A. Timpe, E. H. Runyon // *The J. of lab. and clinical medicine*. – 1954. – Vol. 44, N 2. – P. 202–209.
12. Rivero-Lezcano, O. M. The unexplained increase of nontuberculous mycobacteriosis / O. M. Rivero-Lezcano, C. González-Cortés, M. Mirsaeidi // *Intern. j. of mycobacteriology*. – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 1–6.
13. Epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis / J. Adjemian [et al.] // *Seminars in respiratory and crit. care medicine*. – 2018. – Vol. 39, N 3. – P. 325–335.
14. Нетуберкулезный микобактериоз легких – возможности диагностики в практике пульмонолога / Е. Б. Владимирова [и др.] // *Терапевт. арх.* – 2019. – Т. 91, № 11. – С. 26–31.
15. Morrison, V. A. Immunosuppression associated with novel chemotherapy agents and monoclonal antibodies / V. A. Morrison // *Clinical infectious diseases*. – 2014. – Vol. 59, Suppl 5. – P. S360–S364.
16. Honda, J. R. Global environmental nontuberculous mycobacteria and their contemporaneous man-made and natural niches / J. R. Honda, R. Virđi, E. D. Chan // *Frontiers in microbiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1–11.
17. Микобактериозы: современное состояние проблемы / В. Н. Зимина [и др.] // *Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия*. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 276–282.
18. Heifets, L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria / L. Heifets // *Seminars in respiratory and crit. care medicine*. – 2004. – Vol. 25, N 3. – P. 283–295.
19. Studies of antimicrobial resistance in rare

mycobacteria from a nosocomial environment / S. G. Pereira [et al.] // BMC microbiology. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 1–12.

20. Methyl- β -cyclodextrin alters growth, activity and cell envelope features of sterol-transforming mycobacteria / M. V. Donova [et al.] // Microbiology. – 2007. – Vol. 153, Pt. 6. – P. 1981–1992.

REFERENCES

1. Baker WR, Mitscher LA, inventors; PathoGenesis Corporation, assignee. Indolo 2, 1-biquinazoline-6, 12-dione antibacterial compounds and methods of use thereof. Pat. US 5441955. 1995 Aug 15

2. Hwang JM, Oh T, Kaneko T, Upton AM, Franzblau SG, Ma Z et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of tryptanthrins as antitubercular agents. J Nat Prod. 2013;76(3):354-67. doi: 10.1021/np3007167

3. Jahng Y. Progress in the studies on tryptanthrin, an alkaloid of history. Arch Pharm Res. 2013;36(5):517-35. doi: 10.1007/s12272-013-0091-9

4. Tripathi A, Wadia N, Bindal D, Jana T. Docking studies on novel alkaloid tryptanthrin and its analogues against enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) of Mycobacterium tuberculosis. Indian J. of Biochem Biophys. 2012;49(6):435-41

5. Duca G, Pogrebnoi S, Boldescu V, Aksakal F, Uncu A, Valica V et al. Tryptanthrin analogues as inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: Activity against Mycobacterium tuberculosis, toxicity, modeling of enzyme binding. Curr top med chem. 2019;19(8):609-19. doi: 10.2174/1568026619666190304125740

6. Zhang Y, Xie L, Xie J. Progress on the Discovery of Inhibitors of InhA, the FAS II Enoyl-ACP Reductase TB Drug Discovery Targeted on InhA. Lett Drug Des Discov. 2016;13(6):539-46. doi: 10.2174/1570180812666151016205422

7. Griffiths PA, Babb JR, Fraise AP. Mycobacterium terrae: a potential surrogate for Mycobacterium tuberculosis in a standard disinfectant test. J Hosp Infect. 1998;38(3):183-92. doi: 10.1016/s0195-6701(98)90273-0

8. Zhang Z, Pang Yu, Wang Y, Cohen C, Zhao Y, Liu C. Differences in risk factors and drug susceptibility between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare lung diseases in China. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(5):491-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.012

9. Pranada AB, Witt E, Bienia M, Kostrzewa M, Timke M. Accurate differentiation of Mycobacterium chimaera from Mycobacterium intracellulare by MALDI-TOF MS analysis. J Med Microbiol. 2017;66(5):670-7. doi: 10.1099/jmm.0.000469

10. Guntupova LD, Borisov SE, Makarova MV, Khachatur'iants EN. Respiratory Mycobacte-

riosis: Epidemiology, Microbiological and Clinical Aspects of Diagnostics. Epidemiologia i infektsion bolezni. 2012;(2):8-14. (In Russ.)

11. Timpe A, Runyon EH. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. J Lab clin med. 1954;44(2):202-9

12. Rivero-Lezcano OM, González-Cortés C, Mirsaeidi M. The unexplained increase of nontuberculous mycobacteriosis. Int J Mycobacteriol. 2019;8(1):1-6. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_18_19

13. Adjemian J, Daniel-Wayman S, Ricotta E, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis. Semin Respir Crit Care Med. 2018;39(3):325-35. doi: 10.1055/s-0038-1651491

14. Vladimirova EB, Shmelev EI, Zaitseva AS, Kovalevskaia MN, Kasimtseva SA, Amansakhedov RB i dr. Non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs – diagnostic possibilities in the practice of a pulmonologist. Terapevt arkh. 2019;91(11):26-31. doi: 10.26442/00403660.2019.11.000306

15. Morrison VA. Immunosuppression associated with novel chemotherapy agents and monoclonal antibodies. Clin Infect Dis. 2014;59(Suppl 5):S360-S364. doi: 10.1093/cid/ciu592

16. Honda JR, Viridi R, Chan ED. Global environmental nontuberculous mycobacteria and their contemporaneous man-made and natural niches. Front Microbiol. 2018;9:1-11. doi: 10.3389/fmicb.2018.02029

17. Zimina VN, Degtiareva Slu, Beloborodova EN, Kulabukhova EI, Rusakova LI, Fesenko OV. Mycobacteriosis: current state of the problem. Klinich mikrobiologiya i antimikrob khimioterapiya. 2017;19(4):276-82. (In Russ.)

18. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria. Semin Respir Crit Care Med. 2004;25(3):283-95. doi: 10.1055/s-2004-829501

19. Pereira SG, Alarico S, Tiago I, Reis D, Nunes-Costa D, Cardoso O et al. Studies of antimicrobial resistance in rare mycobacteria from a nosocomial environment. BMC microbiology. 2019;19(1):1-12. doi: 10.1186/s12866-019-1428-4

20. Donova MV, Nikolayeva VM, Dovbnya DV, Gulevskaya SA, Suzina NE. Methyl- β -cyclodextrin alters growth, activity and cell envelope features of sterol-transforming mycobacteria. Microbiology. 2007;153(Pt 6):1981-92. doi: 10.1099/mic.0.2006/001636-0

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Дзержинского, 83,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
e-mail: SechkoOG@bsmu.by,
Сечко О. Г.

Поступила 26.01.2021 г.