

ОТБОР КАНДИДАТОВ В ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СРЕДИ СОЕДИНЕНИЙ КЛАССОВ АМИНОПИРИМИДИНОВ И АМИНОПИРИДИНОВ

О.Б. Беккер*, М.А Кравченко**, Д.А. Маслов*, В.Н. Даниленко*

*ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И.Вавилова РАН, Москва, Россия.
valerid@vigg.ru

** Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. Министерство
Здравоохранения Российской Федерации

От туберкулеза ежегодно погибает около 2–3 млн. человек во всем мире. Положение обостряется в связи с тем, что появление и распространение новых лекарственных препаратов через некоторое время регулярно сопровождается последовательным возникновением устойчивых к ним форм микобактерий; новая устойчивость часто “наслаивается” на предыдущую, в результате приобретая множественный характер. В этой ситуации поиск новых препаратов и разработка новых средств химиотерапии туберкулеза является первостепенной задачей для фармакологической промышленности. Был проведен скрининг 192 веществ из библиотеки аминопиридинов и аминопири-
мидинов на антимикобактериальную активность на модельном для *Mycobacterium tuberculosis* штамме *M. smegmatis* mc²155 [1, 2].

Отобранные соединения тестировали на токсичность *in vivo* по отношению к клеткам фибробластов эмбриона человека (кожно-мышечная ткань) ФЭЧ-4. Противотуберкулезную терапию почти всегда проводят комплексом препаратов, каждый из которых оказывает побочное действие на пациента, поэтому важным критерием нового препарата является его токсичность. Для оценки токсичности использовали МТТ-тест. В результате эксперимента вещества разделились по степени токсичности на сильнотоксичные <10 мкг/мл (7 веществ), среднетоксичные от 10 до 50 мкг/мл (8 веществ), нетоксичные >50 мкг/мл (1 вещество).

У трех веществ с токсичностью >50 мкг/мл, 27,4±0,2 мкг/мл и 13,1±0,1 мкг/мл определили противотуберкулезную активность с использованием лабораторного штамма H37RV *M. tuberculosis* методом вертикальной диффузии на плотных питательных средах [3]. Туберкулоостатическая активность у всех трех соединений выявлена в концентрации 12,5 мкг/мл (зоны задержки роста микобактерий у соединений -12,0±0,1 мм; 10,0±0,2 мм; 11,0±0,1 мм; МИК = 12,5 мкг/мл). Контролем служил изониазид, МИК = 0,3 мкг/мл. Проводится тестирование выбранных веществ на бактериостатическую противотуберкулезную активность в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960.

1. Hards K, Robson JR, Berney M, *et al.* J Antimicrob Chemother. 2015, 70(7):2028-2037.
2. Bekker O.B., Sokolov D. N., Luzina O. A., *et al.* Med Chem Res, 2015, 24(7), pp. 2926-2938.
3. V. P. Krasnov, A. Yu. Vigorova, V. V. Musiyak, *et al* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. Apr 2016. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.04.017