

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

Обзорная статья
УДК 547.856.1: 542.9: 615.214.24
doi: 10.17021/2021.2.1.6.16

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ИЗУЧЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНА
В ОТНОШЕНИИ *P. MIRABILIS* И *E. COLI***

Алла Андреевна Старикова¹, Нармина Муталлимага-кызы Габитова²,
Марина Александровна Самотруева³

^{1, 2, 3} Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

¹alhimik.83@mail.ru

²narmina85@inbox.ru

³ms1506@mail.ru

Аннотация. В обзоре показано, что *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*, относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae*, являясь причиной инфекций мочевыводящих путей человека, характеризуются одинаковыми факторами поверхностной вирулентности, способностью образовывать биопленки, продуцировать уреазу и α -гемолизин. Различие в химическом составе липополисахаридов клеточной стенки, функционировании систем кворум-сигнализации, разновидностях продуцируемых β -лактамаз, периодичности процессов «роения», инвазивной способности и склонности к взаимодействию с разными видами клеток обуславливает отсутствие сходства в чувствительности к действию противомикробных лекарственных препаратов у данных бактерий. Установлена активность хиназолин-4(3Н)-онон, замещенных группой азометина, связанной с бензольным кольцом, нитрогруппой, спиртовым гидроксильной группой или атомом ковалентно-связанного брома, а также гетероциклическими радикалами в отношении данных патогенов. Представления о фармакофорной активности функциональных центров в составе различных лекарственных веществ позволит моделировать структуру соединений, проявляющих фармакологический эффект в отношении *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*.

Ключевые слова: уреазы, хиназолин-4(3Н)-он, β -лактамазы, системы кворум-сигнализации, антигенная детерминанта, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, факторы вирулентности, фармакофор, аутоиндукторы.

Для цитирования: Старикова А.А., Габитова Н. М.-кызы, Самотруева М.А. Теоретические аспекты изучения противомикробной активности новых производных хиназолин-4(3Н)-она в отношении *P. mirabilis* и *E. coli* // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2021. Т. 2, № 1. С. 6–16.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**THEORETICAL ASPECTS OF STUDYING ANTIMICROBIAL ACTIVITY
OF NOVEL DERIVATIVES OF KHINAZOLIN-4 (3H) - ONE
WITH RESPECT TO *P. MIRABILIS* AND *E. COLI***

Alla A. Starikova¹, Narmina M. Gabitova²,

Marina A. Samotrueva³

^{1, 2, 3} Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

© А.А. Старикова, Н.М. Габитова, М.А. Самотруева, 2021

¹alhimik.83@mail.ru

²narmina85@inbox.ru

³ms1506@mail.ru

Abstract. The present review shows that *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* belonging to the *Enterobacteriaceae* family, being the cause of human urinary tract infections, are characterized by the same factors of surface virulence, the ability to form biofilms, produce urease and α -hemolysin. Differing in the chemical composition of cell wall lipopolysarides, the functioning of quorum signaling systems, varieties of β -lactamases produced, the periodicity of «rowing» processes, invasive ability and tendency to interact with different types of cells make there no similarity in sensitivity to the action of antimicrobial drugs. Antimicrobial activity of quinazoline-4(3H)-ones substituted with azomethine group bound to benzene ring, nitro group, alcohol hydroxyl or covalent-bonded bromine atom, as well as heterocyclic radicals in relation to these pathogens is established. Ideas about the pharmacophoric activity of functional centers in the composition of various medicinal substances will allow modeling the structure of medicinal substances showing pharmacological effect against *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*.

Keywords: urease, quinazoline-4(3H)-one, β -lactamases, quorum-signalling systems, antigenic determinant, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, virulence factors, pharmacophore, autoinductors.

For citation: Starikova A.A., Gabitova N.M., Samotrueva M.A. Theoretical aspects of studying antimicrobial activity of novel derivatives of khinazolin-4 (3H) - one with respect to *P. mirabilis* and *E. coli*. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2021; 2 (1): 6–16 (In Russ.).

Инфекции мочевыводящих путей человека часто связаны с жизнедеятельностью уропатогенных микроорганизмов: внекишечной *Escherichia coli* ExPEC (extraintestinal pathogenic *E. coli*) и *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*). *P. mirabilis*, по сравнению с *E. coli*, более устойчив к действию противомикробных лекарственных средств, что составляет трудность при разработке стратегии лечения, обуславливает тяжесть и длительность протекания патологического процесса. Причиной является различие в инвазивной способности микроорганизмов, обусловленной отсутствием плазмиды, которая кодирует детерминанты проникновения в клетки у уропатогенных штаммов *E. coli* [2, 4, 23].

P. mirabilis и *E. coli*, относящиеся к одному семейству *Enterobacteriaceae*, характеризуются специфическими вирулентными факторами, влияющими на взаимодействие патогена с мембранами клеток организма-хозяина, определяющими его устойчивость и регулирующие образование токсических продуктов, вследствие чего возникают различные клинические формы заболеваний.

Доказано, что характерной особенностью, присущей обоим патогенным культурам, является способность образовывать биопленки, состоящие из разнообразных микроорганизмов, которые прикреплены к поверхности и встроены в полимерные матрицы [31].

Известно, что поверхностная вирулентность *E. coli* обусловлена наличием фимбрий I типа, посредством которых происходит взаимодействие с рецептором уротелиальных клеток и дальнейшее прикрепление бактерий к ним; P-фимбрий, ответственных за распознавание патогеном тканей почки, S-фимбрий, отвечающих за распространение патогена в тканях хозяина, и афимбриальных и негемагглютинирующих адгезина. Белки, относящиеся к семейству аутотранспортных адгезинов, определяют средство бактерии к клеткам мочевого пузыря [6].

Показано, что *P. mirabilis* отличается от *E. coli* способностью прикрепляться только к атипичным плоскоклеточным клеткам, тогда как субстратом для *E. coli* служат как аномальные, так и клетки переходного эпителия [16].

Способность микроорганизмов к адгезии на субстрате за счет фимбрий и пилей обуславливает их взаимодействие с рецепторами эпителиоцитов, активирует процесс поглощения железа с помощью систем захвата и утилизации железа (сидерофоров) и поверхностных железо-связывающих белков, объединяет патогены по механизму действия [29].

Еще одним фактором вирулентности этих бактерий является бактериальная уреаза – никельсодержащий фермент, катализирующий процесс гидролиза мочевины с образованием аммиака и карбамата, который, в свою очередь, разлагается до аммиака и углекислого газа (рис. 1):

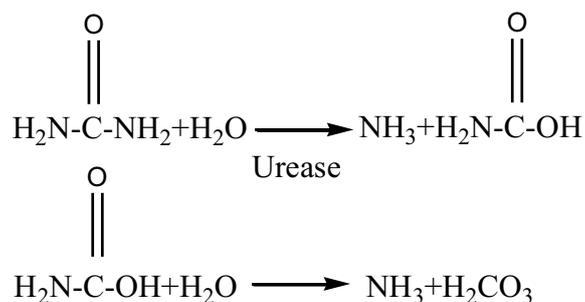


Рис. 1. Схема гидролиза мочевины в присутствии фермента уреазы
Fig. 1. Scheme of urea hydrolysis in the presence of the urease enzyme

Образующийся аммиак способствует повышению pH мочи, вследствие чего происходит образование струвитных камней, провоцирующих возникновение воспалительных процессов в органах выделительной системы.

Известно, что функционирование секреторных систем у бактерий семейства *Enterobacteriaceae* обуславливает образование еще одного фактора вирулентности— α -гемолизина, цитотоксического некротизирующего фактора (CNF1) уропатогенной токсической вирулентности, ингибирующего полиморфно-ядерный фагоцитоз и вызывающего апоптоз эпителиальных клеток мочевого пузыря, аэробактина, протеаз, капсульных полисахаридов, а также токсинов [16, 29].

Показано наличие капсулы на поверхности внешней мембраны *E. coli* и *P. mirabilis*, состоящей из полигликановиполипептидов, определяющей устойчивость патогенов к действию антител, желчных кислот, лизоциму и пищеварительных ферментов, а также обеспечивающей мимикрию бактерии и клетки-хозяина [16, 22]. Присутствие липополисахарида (ЛПС) в клеточной стенке дополняет структурное сходство патогенов. Известно, что в его состав входят три ковалентно-связанные фрагмента: липид А, олигосахаридный компонент и высоковариабельная полисахаридная цепь, которая выполняет роль антигенной детерминанты (О-антиген), отличается уникальностью строения у каждого микроорганизма и обуславливает его специфичность [5, 21]. Защита О-антигена является еще одной функцией капсулы [9, 16].

Установлено, что отсутствие сходства в строении высоковариабельной полисахаридной цепи позволяет классифицировать штаммы *E. coli*, вызывающие инфекции мочевыводящих путей, на O1, O2, O4, O6, O16 и O18 серогруппы, тогда как бактерии рода *P. mirabilis*— на O3, O6, O10, O11, O13, O23, O24, O26, O27, O28, O29 и O30 серотипы, характеризующиеся различной степенью уреолитической, протеолитической и гемолитической активности. Доказано, что *P. mirabilis* O18, содержащий фосфолин и входящий в состав О-полисахаридной части, проявляет более выраженный фармакологический эффект по сравнению с микроорганизмом, принадлежащим к группе O3, заместитель которого представлен остатком лизина в ЛПС [13]. Доказано, что чувствительность к действию противомикробных агентов штаммов, не содержащих О-антиген, выражена в большей степени по сравнению с культурами, в структуру ЛПС которых входит полисахаридная составляющая [16].

Способность *P. mirabilis* превращаться из длинных, очень подвижных гиперфлагеллированных, замедляющихся или прекращающих движение через определенные промежутки времени клеток в короткие палочковидные в фазе консолидации, известная как «роение», является особенностью патогена, отличающей его от других жгутиковых бактерий. Наличие этого свойства позволяет микроорганизму без труда перемещаться по влажной поверхности плотного субстрата [7]. *E. coli* для осуществления «роения» использует энергию, выделяющуюся в ходе метаболизма глюкозы, при этом цикличность «роения» отсутствует. В случае *P. mirabilis* гены, кодирующие активацию данного энергетического процесса, не обнаружены [10, 30]. Описана зависимость подвижности «роя» *P. mirabilis* от метаболизма фумарата [26].

Доказано, что липополисахариды, компоненты внеклеточного матрикса и жирные кислоты играют ключевую роль в «роении», а путресциниглутамин принимают участие в его инициации. Показано, что штаммы *P. mirabilis* с отрицательным зарядом полисахаридной части в ЛПС характеризуются более выраженной активностью и склонностью к «роению» по сравнению с видами бактерий, у которых липосахаридный компонент нейтрален или находится в катионной форме [13, 27, 28].

Сравнение химического состава структурных компонентов липосахаридов патогенов позволяет также обнаружить отсутствие у них полного сходства. Наличие галактуроновой и глюкуроновой кис-

лот в составе ЛПС *Mirabilis* отличает патоген от других представителей *Enterobacteriaceae*. Установлено, что две гептозы, L-глицеро-D-манногептозы и D-глицеро-D-манногептозы являются специфическими, характерными только для бактерий вида *Proteus*, строительными элементами ЛПС мембраны. Присутствие миристиновой и 3-гидроксимиристиновой кислот, а также аминокислотных остатков – глицерина и фенилаланина в составе свободного липопротеина мембраны *P. mirabilis* подтверждает его оригинальность [16].

Белки внешней мембраны также могут выполнять функции факторов вирулентности. Известно, что белок-порин (TolC) принимает участие в переносе α -гемолизина через внешнюю мембрану клеток *E. coli* [15, 16]. Установлена способность аутоиндукторов в виде N-ацетилгомосерин лактона связываться с молекулой регуляторного белка с образованием комплекса, инициирующего транскрипцию генов, которые кодируют образование факторов вирулентности, образование биопленок, синтез сидерофоров и конъюгацию плазмид [8].

Существенным в жизни грамотрицательных бактерий, к которым относят *P. mirabilis* и *E. coli*, является функционирование системы кворум-сигнализации – quorum sensing. Ее работа сводится к контролю факторов вирулентности патогена с помощью соединений, стимулирующих свой синтез – аутоиндукторов, представленных ацильными производными лактона L-гомосерина, которые состоят из гомосеринлактонового кольца, связанного амидной связью с ацильной боковой цепью [3].

Установлено, что *E. coli* синтезирует собственный сигнал, но при наличии белков-рецепторов (SdiA), взаимодействующих с сигнальными молекулами других молекул, может контактировать с ними [29].

Сходство *P. mirabilis* и *E. coli* отмечается при наличии генов устойчивости к антибиотикам, что затрудняет возможность использования известных противомикробных препаратов. Установлено, что патогены нечувствительны к цефалоспорином третьего поколения, фторхинолонам и аминогликозидам. Резистентность объясняется работой детерминант устойчивости – бета-лактамаз. Известно, что патогены продуцируют ферменты: цефалоспориназы, под действием которых происходит разрушение антибиотиков пенициллинового ряда (ампициллина) и цефалоспоринов I поколения; β -лактамазы расширенного спектра, катализирующие расщепление цефалоспоринов III–IV поколений и монобактамов [9].

Описано различие между *P. mirabilis* и *E. coli*, которое заключается в продуцировании β -лактамаз, относящихся к различным типам и отличающихся аминокислотными остатками – глутамина и лизина [29].

Сравнительная характеристика двух патогенов позволяет прогнозировать различие в действии противомикробных лекарственных препаратов, используемых для лечения инфекций, вызванных *P. mirabilis* и *E. coli*, а также моделировать структуры новых веществ, способных подавлять факторы вирулентности данных бактерий. Синтезированные соединения должны обладать высокой степенью проникновения через клеточную мембрану патогена, ингибировать его колонизацию, блокировать продукцию уреазы, оказывать воздействие на адгезионную способность.

Одним из направлений поиска соединений с противомикробным эффектом является изучение веществ – «антипатогенных ядов», которые блокируют функционирование кворум-систем, тем самым подавляя патогенность микроорганизмов за счет ингибирования процессов формирования биопленок, их образование осложняет лечение инфекционных заболеваний. В основе механизма действия таких противомикробных агентов лежит угнетение процесса связывания аутоиндукторов с рецепторными белками [1].

Другим перспективным направлением является моделирование структуры веществ, подавляющих синтез N-ацетил-гомосеринлактонов, а также ферментов, вызывающих их деградацию. Изучение взаимосвязи между степенью патогенности и структурой O-антигенов может определить еще один тип воздействия молекулы лекарственного вещества на бактерии [5].

Хиназолин-4(3H)-оны, являясь азотсодержащими гетероциклическими соединениями, проявляют широкий спектр биологических и фармакологических активностей, что позволяет их рассматривать как вещества, которые могут быть использованы для лечения инфекций, вызванных как *P. mirabilis*, так и *E. coli*, а также в качестве исходных соединений для синтеза противомикробных агентов. Доказана способность производных хинолина, лежащего в основе структуры хиназолиноновых соединений, ингибировать синтез ДНК посредством расщепления бактериальной ДНК-гиразы, тем самым вызывая гибель бактериальной клетки. Следовательно, данный фермент можно считать мишенью для веществ с антимикробным эффектом [17, 25].

В ряде исследований охарактеризована антимикробная активность хиназолин-4(3*H*)-онов с замещением в положении 3 в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [19]. Наибольшее количество работ посвящено изучению противомикробной активности лекарственных веществ в отношении *E. coli*, которая, как правило, распространяется и на *P. vulgaris*.

Показано, что структурные фрагменты хиназолин-4(3*H*)-она, содержащие функциональную группу азометина (-C = N), которая связана с бензольным кольцом, замещенным нитрогруппой, спиртовым гидроксилом или атомом ковалентно-связанного брома, образуют прочную водородную связь с аспарагиновым аминокислотным остатком фермента (Asn46). Взаимодействие хиназолинона с аргинином при нитроэлектронноакцепторном замещении в фенильном кольце его молекулы или введении в него атома хлора приводит к большей стабилизации образующегося комплекса, которая также достигается за счет дополнительных гидрофобных контактов с аланином, глутамином, валином, аспарагином, глицином, метионином, пролином, тирозином и изолейцином. Если роль заместителя хиназолинонового фрагмента выполняет атом хлора, то взаимодействие с ферментом происходит через треониновый и аргениновый остатки. Фармакологический эффект замещенных 6,8-дихлоропроизводных превосходит действие 6-хлорзамещенных соединений [17].

Обосновано фармакологическое действие 2-(4-(2-фенил-6,8-дибром-4-оксо-(4*H*)-хиназолин-гидразида-3-ил)-*N*-этиламидобензойной кислоты в отношении *E. coli*. Показано, что присутствие в молекуле хиназолинонового фрагмента атомов брома увеличивает липофильный характер молекулы, облегчает проникновение через мембраны у микроорганизмов и тем самым способствует подавлению их роста. Соединения проявляют активность и в отношении *P. vulgaris* [19].

Выявлен противомикробный эффект производных хиназолин-4(3*H*)-она, в которых хиназолиноновое ядро замещено 2-пиримидиноновым гетероциклом, связанным с гидразонобензолсульфонамидной группой в положении 3, и содержит нитрогруппу и атом брома в бензойном кольце. Соединения способны ингибировать синтез ДНК в *E. coli* [18]. Описан антибактериальный эффект у хелатных комплексов металлов (меди, кобальта и никеля) хиназолиноновых производных, ингибирующие свойства которых выражены в гораздо большей степени по сравнению с исходными веществами, что объяснимо теорией хелатирования. Причиной является способность металла предоставлять свободные орбитали для донорно-акцепторного связывания с лигандом, что способствует увеличению липофильного характера соединения и улучшению его проникновению через липидный слой бактериальной мембраны с последующей дезактивацией клеточных ферментов, играющих важную роль в различных метаболических путях патогенных микроорганизмов [8].

Результаты исследования противомикробного действия хиназолиноновых производных в отношении *P. mirabilis* представлены в гораздо меньшем количестве работ.

Охарактеризован фармакологический эффект производных хиназолинона, содержащих амидную группу, остаток мочевины и сульфонамидные фрагменты. Доказана более выраженная противомикробная активность соединений, являющихся производными мочевины, в отличие от веществ с сульфаниламидными группами, что может быть связано с возможностью образовывать больше таутомерных форм и, соответственно, большей доступностью электронной пары атомов азота для образования связей по донорно-акцепторному механизму [14].

Доказано, что антимикробное действие 3-(5-амино-6-(2,3-дихлорфенил)1,2,4-триазин-3-ил)-2-арилхиназолин-4(3*H*)-она, который содержит триазиновый цикл, связанный с первичной ароматической аминогруппой и бензойным кольцом с атомами хлора в качестве заместителя, выражено в меньшей степени по сравнению с нитрозамещенным производным – 3-(5-амино-6-(2,3-дихлорфенил)1,2,4-триазин-3-ил)-2-(4-нитрофенил)хиназолин-4(3*H*)-оном [20].

Охарактеризовано антибактериальное действие соединений, не относящихся к классу производных хиназолин-4(3*H*)-она, в отношении *P. mirabilis*. Доказано, что метилнитроимидазол, образуя в ходе биохимического процесса свободные радикалы, способен разрушать клеточную мембрану [17]. Показана возможность ингибирования бактериальной ДНК производными бензотиазола, активность которого объясняют присутствием в его структуре хлорфенила или пиримидинового кольца [17]. Изучена способность соединений, содержащих пирролидиниловый и пиперидиниловый заместители, вызывать гибель клеток *E. coli* и *P. mirabilis*. Отмечается, что последний патоген более чувствителен к веществам, относящимся к классу пиперидинов. Введение атома хлора в структуру веществ способствует увеличению антимикробной активности, как в случае превращения производных в четвертичные аммониевые соли [11].

В работах, посвященных синтезу веществ с антибактериальным действием, показана возможность получения соединений, содержащих 1,2,4-триазиновое ядро, индольный и гидразоновый фрагменты. Установлена их активность в отношении *E. coli* и *P. mirabilis* [12].

Изучена закономерность в строении веществ, проявляющих противомикробное действие за счет ингибирования процесса образования биопленки патогенным штаммом.

Показано, что производные, нарушающие процесс ее формирования, как правило, в своей структуре содержат такие фрагменты, как имидазол, фенольные гидроксилы, индольный, триазольный, фурановый, пиррольный, замещенный атомом брома, циклы и сульфидгидрильную группу [24].

Индол, образующийся при разложении триптофана в присутствии триптофаназы, а также продукты его окисления, катализируемого оксигеназами, 5-гидроксииндол и 7-гидроксииндол, способны ингибировать образование биопленок у *E. coli*.

Показано, что эмодин (рис.2), относящийся к антрахинонам природного происхождения, способен подавлять образование биопленок за счет проникновения в нее и нарушения работы системы контроля кворум-сигнала. В то же время флоретин (рис. 3) ингибирует производство фимбрий [24].

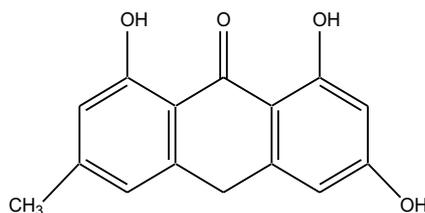


Рис. 2. Эмодин
Fig. 2. Emodin

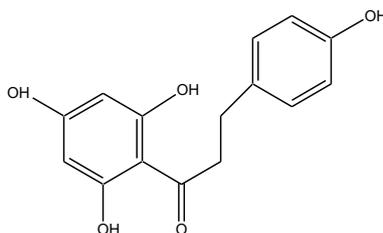


Рис.3. Флоретин
Fig. 3. Floretin

Мало сведений имеется о веществах, оказывающих влияние на биопленки *P. mirabilis*. Известно, что жирная кислота (цис-2-деценовая кислота) (рис. 4), подавляет ее развитие и у *E. coli*, и *P. mirabilis* [24].

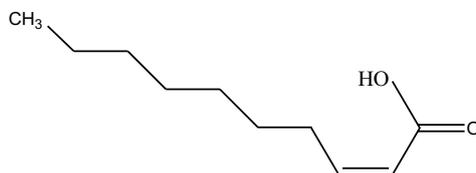


Рис.4. Цис-2-деценовая кислота
Fig. 4. Cis-2-decenoic acid

Доказана эффективность фторамида, выполняющего роль ингибитора уреазы, а также глицерина, дубильной кислоты (рис. 5) и 5(Z)-4-бром-5-(бромметил)-3-бутил-2 (5H)-фуранона, подавляющих систему кворум-сигнализации и, как следствие, образование биопленки *P. mirabilis*.

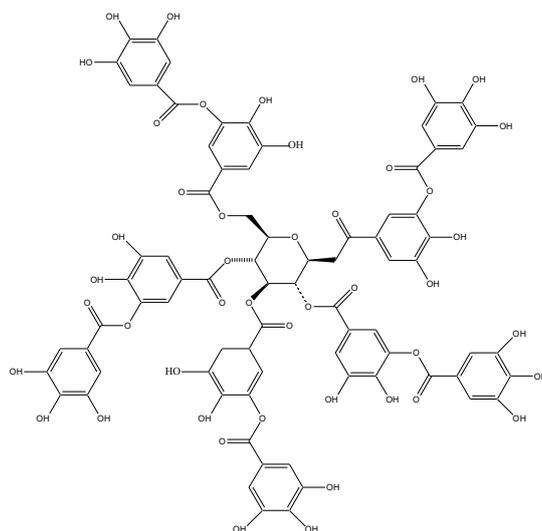


Рис.5. Дубильная кислота
Fig. 5. Tannic acid

Показана способность подавлять процесс «роения» у *E. coli* лимоненом, а также биосинтеза аутоиндукторов систем кворум-сигналафимбриолидами, относящимися к классу галогенированных фуранонов. Установлено воздействие бромпроизводных фуранона на процесс дифференцировки клеток при «роении» *P. mirabilis*. Описана конкуренция с сайтом связывания ацильных производных лактона L-гомосеринау дикетопиперазинов и циклических дипептидов, вследствие которой возникает возможность противодействовать восприятию кворума. Изучено влияние куркумина и на подвижность *E. coli* и *P. mirabilis*. Оценено положительное влияние G-глутамилгидроксамата на усиление экспрессии флагеллина и гемолизина; бензотиазолов как ингибиторов сенсорной киназы на снижение транскрипции жгутикового регулятора. Доказана склонность веществ как растительного, так и синтетического происхождения (ресвератрола, Амброксола (рис. 6), Сертралина (рис. 7), тетрадецил натрия сульфата) к полному подавлению «роения» *P. mirabilis* предположительно либо за счет ингибирования образования жгутиков, либо лизиса существующих жгутиков [26].

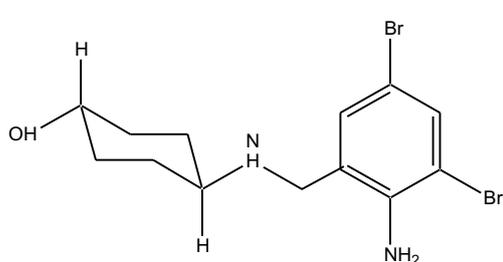


Рис.6. Амброксол
Fig. 6. Ambroxol

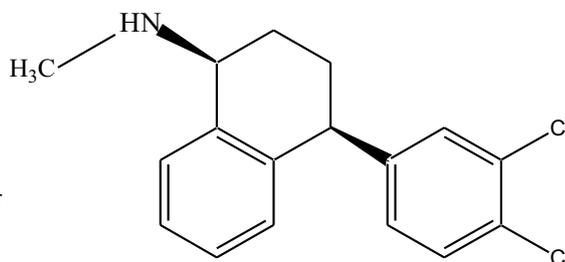


Рис.7. Сертралин
Fig. 7. Sertraline

Соединения, которые не относятся к классу хиназолинонов, но подавляют факторы вирулентности *P. mirabilis* и *E. coli*, могут быть использованы в синтезе производных на основе хиназолин-4(3*H*)-она, как важного фармакофора соединений, проявляющих противомикробный эффект.

Анализ результатов экспериментальных исследований позволяет сформировать перечень функциональных групп и структурных фрагментов, обуславливающих проявление антимикробной активности соединений. К ним можно отнести: гетероциклические азотсодержащие циклы, нитрогруппы, а также фенольные заместители, принимающие участие в построении связей по донорно-акцепторному механизму и межмолекулярных водородных взаимодействий. Окислительная активность атомов галогена (брома, хлора и фтора) обуславливает антибактериальное действие лекарственных веществ.

Имея различия в структуре вирулентных факторов, а следовательно, в механизме патогенного воздействия на клетки хозяина, *P. mirabilis* и *E. coli* не всегда оказываются чувствительными к одним и тем же соединениям – антимикробным агентам. Анализ литературных источников показывает недостаточную изученность вопроса о механизме действия производных хиназолин-4(3*H*)-она на раз-

личные факторы вирулентности *P. mirabilis* и, как следствие, возможности применения в качестве лекарственных средств, проявляющих антимикробный фармакологический эффект. Описано лишь влияние отдельных структурных элементов и функциональных центров молекул, не содержащих в своей структуре ядро хинолина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бурьгин, Г. Л. Структурное разнообразие триптофанового оперона и лидерного пептида TrpL у представителей Enterobacteria / Г. Л. Бурьгин, Е. В. Крючкова // Биомика. – 2019. – Т. 11(1). – С. 101–106. doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-07.
2. Жабченко, И. А. Уропатогенные штаммы *Escherichia coli*: особенности функционирования, факторы вирулентности, значение в клинической практике / И. А. Жабченко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2 (62). – С. 201–206.
3. Заднова, С. П. Механизмы секреции грамотрицательных бактерий / С. П. Заднова, Ю. В. Лозовский // Проблемы особо опасных инфекций. – 2005. – № 2 (84). – С. 11–16.
4. Казанцев, А. В. Факторы вирулентности и филогенетическая характеристика уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, выделенных на территории г. Саратова / А. В. Казанцев, Н. А. Осина, Т. О. Глинская, О. Н. Кошелева, Ю. В. Максимов, З. Л. Девдариани, А. Н. Микеров // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. – № 4. – С. 56–60. doi: 10.21055/0370-1069-2019-4-56-60.
5. Кокоулин, М. С. О-антигены морских грамотрицательных бактерий / М. С. Кокоулин, С. В. Томшич, А. И. Калиновский, Н. А. Командрова // Вестник ДВО РАН. – 2015. – № 6. – С. 132–139.
6. Кузнецова, М. В. Генетические профили адгезии и адгезивная вариабельность уропатогенных штаммов *Escherichia coli* / М. В. Кузнецова, Ю. С. Гизатулина // Инфекция и иммунитет. – 2020. – doi: 10.15789/2220-7619-GAP-1413.
7. Науменко, З. С. Микробиологическая характеристика клинических штаммов бактерий рода *Proteus*, выделенных у больных хроническим остеомиелитом / З. С. Науменко, Л. В. Розова, Н. М. Ключин, А. М. Аранович // Гений Ортопедии. – 2003. – № 3. – С. 92–97.
8. Поздеев, О. К. Молекулярно-генетические основы патогенности энтеробактерий / О. К. Поздеев // Практическая медицина. – 2010. – № 2 (41). – С. 84–88.
9. Эйдельштейн, М. В. β -Лактамазы аэробных грамотрицательных бактерий: характеристика, основные принципы классификации, современные методы выявления и типирования / М. В. Эйдельштейн // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 223–242.
10. Alabi, O.S. Molecular screening of antibiotic-resistant determinants among multidrug-resistant clinical isolates of *Proteus mirabilis* from Southwest Nigeria / O. S. Alabi, N. Mendonça, O. E. Adeleke, G. Jorge da Silva // Afri Health Sci. – 2017. – № 17(2). – P. 356–365. doi: 10.4314/ahs.v17i2.9
11. Alsamarrai, A. S. H. Microwave-assisted synthesis, structural characterization and assessment of the antibacterial activity of some new aminopyridine, pyrrolidine, piperidine and morpholine acetamides / A. S. H. Alsamarrai, S. S. Abdulghani // Molecules. – 2021. – № 26. – P. 533. doi: 10.3390/molecules26030533
12. Arshad, M. Synthesis, characterization and antibacterial screening of some novel 1,2,4-triazine derivatives / M. Arshad, A. R. Bhat, K. K. Hoi, I. Choi, F. Athar // Chinese Chemical Letters. – 2017. – № 28. – P. 1559–1565.
13. Chen, C. Y. *Proteus mirabilis* urinary tract infection and bacteremia: Risk factors, clinical presentation, and outcomes / C. Y. Chen, Y. H. Chen, P. L. Lu, W. R. Lin, T. C. Chen, C. Y. Lin // Journal of Microbiology, Immunology and Infection. – 2012. – № 45. – P. 228–236.
14. Cock, I. E. Anti-*Proteus* activity of some South African medicinal plants: their potential for the prevention of rheumatoid arthritis / I. E. Cock, S. F. van Vuuren // Inflammopharmacology. – 2014. – № 22. – P. 23–36. doi: 10.1007/s10787-013-0179-3
15. Coudron, P. E. Occurrence and Detection of AmpC Beta-Lactamases among *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* Isolates at a Veterans Medical Center / P. E. Coudron, E. S. Moland, K. S. Thomson // Journal of clinical microbiology. – 2000. – Vol. 38, № 5. – P. 1791–1796.
16. Emo'dy, L. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* / L. Emo'dy, M. Kere'nyi, G. Nagy // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2003. – № 22. – P. S29–S33.
17. Ghasemi, B. Evaluation of anti-bacterial effects of some novel thiazole and imidazole derivatives against some pathogenic bacteria / B. Ghasemi, G. Sanjarani, Z. Sanjarani, H. Majidani // Iran. J. Microbiol. – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 281–286.
18. Lorian, V. Some effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on bacteria / V. Lorian // Subinhibitory concentrations of antibiotics. – 1975. – Vol. 51, № no. 9. – P. 1046–1055.
19. Mohameda, M. S. Novel 6,8-dibromo-4(3H)quinazolinone derivatives of anti-bacterial and anti-fungal activities / M. S. Mohameda, M. M. Kamel, E. M. M. Kassem, N. Abotaleb, S. I. Abd El-moez, M. F. Ahmed // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – № 45. – P. 3311–3319.

20. Nagarajan, G. Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of 3-(5-amino-6(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-2-aryl-quinazoline-4(3H)-ones / G. Nagarajan, S. Kavimani // *Ukrainica Bioorganica Acta*. – 2010. – № 2. – P. 3–7.
21. Pearson, M. M. Complete genome sequence of uropathogenic *Proteus mirabilis*, a master of both adherence and motility / M. M. Pearson, M. Sebahia, C. Churcher, M. A. Quail, A. S. Seshasayee, N. M. Luscombe, Z. Abdellah, C. Arrowsmith, B. Atkin, T. Chillingworth, H. Hauser, K. Jagels, S. Moule, K. Mungall, H. Norbertczak, E. Rabinowitsch, D. Walker, S. Whithead, N.R. Thomson, P. N. Rather, J. Parkhill, H. L. T. Mobley // *Journal of bacteriology*. – 2008. – Vol. 190, № 11. – P. 4027–4037. doi: 10.1128/JB.01981-07
22. Pearson, M. M. Transcriptome of swarming *Proteus mirabilis* / M. M. Pearson, D. A. Rasko, S. N. Smith, H. L. T. Mobley // *Infection and immunity*. – 2010. – Vol. 78, № 6. – P. 2834–2845.
23. Peerbooms, P. G. H. Vero Cell Invasiveness of proteus mirabilis / P. G. H. Peerbooms, A. M. J. J. Verweij, D. M. Maclaren // *Infection and immunity*. – 1984. – Vol. 43, № 3. – P. 1068–1071.
24. Rabin, N. Agents that inhibit bacterial biofilm formation / N. Rabin, Y. Zheng, C. Opoku-Temeng, Y. Du, E. Bonsu, H. Sintim // *Future Medicinal Chemistry*. – 2015. – № 7(5). – P. 647–671.
25. Ranjbar-Omid, M. Allicin from garlic inhibits the biofilm formation and urease activity of *Proteus mirabilis* *in vitro* / M. Ranjbar-Omid, M. Arzanlou, M. Amani, S. K. S. Al-Hashem, N. A. Mozafari, H. P. Doghaheh // *FEMS Microbiology Letters*. – 2015. – Vol. 362, № 9. – P. 1–9.
26. Retschlin, S. Inhibitors of bacterial swarming behavior / S. Retschlin, T. Böttcher // *Chem. Eur. J.* – 2020. – № 26. – P. 964–979. doi: 10.1002/chem.201901961
27. Sidorczyk, Z. Chemical structure of the lipid A component of the lipopolysaccharide from a *Proteus mirabilis* Re-mutant / Z. Sidorczyk, U. Zahringer, E. Th. Rietschel // *Eur. J. Biochem.* – 1983. – № 137. – P. 15–22.
28. Stankowska, D. Quantification of *Proteus mirabilis* virulence factors and modulation by acylated homoserine lactones / D. Stankowska, M. Kwinkowski, W. Kaca // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2008. – № 41. – P. 243–253.
29. Tan, T. Y. Evaluation of screening methods to detect plasmid-mediated AmpC in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* / T. Y. Tan, L. S. Y. Ng, J. He, T. H. Koh, L. Y. Hsu // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2009. – Vol. 53, № 1. – P. 146–149. doi: 10.1128/AAC.00862-08
30. Wachino, J. Novel plasmid-mediated 16S rRNA methylase, RmtC, found in a *Proteus mirabilis* isolate demonstrating extraordinary high-level resistance against various aminoglycosides / J. Wachino, K. Yamane, K. Shibayama, H. Kurokawa, N. Shibata, S. Suzuki, Y. Doi, K. Kimura, Y. Ike, Y. Arakawa // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, № 1. – P. 178–184. doi: 10.1128/AAC.50.1.178–184.2006
31. Wassif, C. Molecular analysis of a metalloprotease from *Proteus mirabilis* / C. Wassif, D. Cheek, R. Belas // *Journal of bacteriology*. – 1995. – Vol. 177, № 20. – P. 5790–5798.

References

1. Burygin G. L., Kryuchkova E. V. Strukturnoe raznoobrazie triptofanovogo operona i lidernogo peptida TrpL u predstaviteley Enterobacteria [Structural diversity of tryptophan operon and leader peptide TrpL in Enterobacteria]. *Biomika* [Biomika], 2019, vol. 11(1), pp. 101–106, doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-07
2. Zhabchenko I. A. Uropatogennyye shtammy Escherichia coli: osobennosti funktsionirovaniya, faktory virulentnosti, znachenie v klinicheskoy praktike [Uropathogenic Escherichia coli strains: features of functioning, virulence factors, significance in clinical practice]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* [Tauride medical and biological bulletin], 2013, vol. 16, no. 2, p. 2 (62), pp. 201–206.
3. Zadnova S. P., Lozovskiy Yu. V. Mekhanizmy sekretsii gramotritsatel'nykh bakteriy [Gram-negative bacteria secretion mechanisms]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy* [Problems of especially dangerous infections], 2005, release 90, pp. 11–16.
4. Kazantsev A. V., Osina N. A., Glinskaya T. O., Kosheleva O. N., Maksimov Yu. V., Devdariani Z. L., Mikerov A. N. Faktory virulentnosti i filogeneticheskaya kharakteristika uropatogennykh shtammov Escherichia coli, vydelennykh na territorii g. Saratova [Virulence factors and phylogenetic characterization of uropathogenic strains of Escherichia coli isolated in the territory of Saratov]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy* [Problems of especially dangerous infections], 2019, no. 4, pp. 56–60, doi: 10.21055/0370-1069-2019-4-56-60.
5. Kokoulin M. S., Tomshich S. V., Kalinovskiy A. I., Komandrova N. A. O-antigeny morskikh gramotritsatel'nykh bakteriy [O-antigens of marine gram-negative bacteria]. *Vestnik DVO RAN* [Vestnik DVO RAN], 2015, no. 6, pp. 132–139.
6. Kuznetsova M. V., Gizatullina Yu. S. Geneticheskie profili adgezii i adgezivnaya variabel'nost' uropatogennykh shtammov Escherichia coli [Genetic adhesion profiles and adhesive variability of uropathogenic strains of Escherichia coli]. *Infektsiya i immunitet* [Infection and immunity], 2020, doi: 10.15789/2220-7619-GAP-1413
7. Naumenko Z. S., Rozova L. V., Klyushin N. M., Aranovich A. M. Mikrobiologicheskaya kharakteristika klinicheskikh shtammov bakteriy roda Proteus, vydelennykh u bol'nykh khronicheskim osteomielitom [Microbiological characterization of clinical strains of Proteus bacteria isolated in patients with chronic osteomyelitis]. *Geniy Ortopedii* [Genius of Orthopaedics], 2003, no. 3, pp. 92–97.
8. Pozdeev O. K. Molekulyarno-geneticheskie osnovy patogennosti enterobakteriy [Molecular genetic bases of enterobacteria pathogenicity]. *Prakticheskaya meditsina* [Applied medicine], 2010, no. 2 (41), pp. 84–88.

9. Eydel'shteyn M. V. β -Laktamazy aerobnykh gramotritsatel'nykh bakteriy: kharakteristika, osnovnye printsipy klassifikatsii, sovremennye metody vyyavleniya i tipirovaniya [β -Lactamases of aerobic gram-negative bacteria: characteristics, basic principles of classification, modern methods of detection and typing]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy], 2001, vol. 3, no. 3, pp. 223–242.
10. Alabi O.S., Mendonça N., Adeleke O. E., Jorge da Silva G. Molecular screening of antibiotic-resistant determinants among multidrug-resistant clinical isolates of *Proteus mirabilis* from Southwest Nigeria. *Afri Health Sci.*, 2017, no. 17(2), pp. 356–365, doi: 10.4314/ahs.v17i2.9.
11. Alsamarrai A. S. H., Abdulghani S. S. Microwave-assisted synthesis, structural characterization and assessment of the antibacterial activity of some new aminopyridine, pyrrolidine, piperidine and morpholine acetamides. *Molecules*, 2021, no. 26, pp. 533, doi: 10.3390/molecules26030533
12. Arshad M., Bhat A. R., Hoi K. K., Choi I., Athar F. Synthesis, characterization and antibacterial screening of some novel 1,2,4-triazine derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 2017, no. 28, pp. 1559–1565.
13. Chen C. Y., Chen Y. H., Lu P. L., Lin W. R., Chen T. C., Lin C. Y. *Proteus mirabilis* urinary tract infection and bacteremia: Risk factors, clinical presentation, and outcomes. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2012, no. 45, pp. 228–236.
14. Cock I. E., van Vuuren S. F. Anti-*Proteus* activity of some South African medicinal plants: their potential for the prevention of rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology*, 2014, no. 22, pp. 23–36, doi: 10.1007/s10787-013-0179-3
15. Coudron P. E., Moland E. S., Thomson K. S. Occurrence and Detection of AmpC Beta-Lactamases among *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* Isolates at a Veterans Medical Center. *Journal of clinical microbiology*, 2000, vol. 38, no. 5, pp. 1791–1796.
16. Emo'dy L., Kere'nyi M., Nagy G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2003, no. 22, pp. S29–S33.
17. Ghasemi B., Sanjarani G., Sanjarani Z., Majidiani H. Evaluation of anti-bacterial effects of some novel thiazole and imidazole derivatives against some pathogenic bacteria. *IRAN. J. MICROBIOL*, 2015, vol. 7, no. 5, pp. 281–286.
18. Lorian V. Some effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on bacteria. *Subinhibitory concentrations of antibiotics*, 1975, vol. 51, no. 9, pp. 1046–1055.
19. Mohameda M. S., Kamel M. M., Kassem E. M. M., Abotaleb N., Abd El-moez S. I., Ahmed M. F. Novel 6,8-dibromo-4(3H)quinazolinone derivatives of anti-bacterial and anti-fungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, no. 45, pp. 3311–3319.
20. Nagarajan G., Kavimani S. Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of 3-(5-amino-6(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazin-3-yl)-2-aryl-quinazolin-4(3H)-ones. *Ukrainica Bioorganica Acta.*, 2010, no. 2, pp. 3–7.
21. Pearson M. M., Sebahia M., Churcher C., Quail M. A., Seshasayee A. S., Luscombe N. M., Abdallah Z., Arrosmith C., Atkin B., Chillingworth T., Hauser H., Jagels K., Moule S., Mungall K., Norbertczak H., Rabinowitsch E., Walker D., Whithead S., Thomson N. R., Rather P. N., Parkhill J., Mobley H. L. T. Complete genome sequence of uropathogenic *Proteus mirabilis*, a master of both adherence and motility. *Journal of bacteriology*, 2008, vol. 190, no. 11, pp. 4027–4037, doi: 10.1128/JB.01981-07
22. Pearson M. M., Rasko D. A., Smith S. N., Mobley H. L. T. Transcriptome of swarming *Proteus mirabilis*. *Infection and immunity*, 2010, vol. 78, no. 6, pp. 2834–2845.
23. Peerbooms P. G. H., Verweij A. M. J. J., Maclaren D. M. Vero Cell Invasiveness of proteus mirabilis. *Infection and immunity*, 1984, vol. 43, no. 3, pp. 1068-1071.
24. Rabin N., Zheng Y., Opoku-Temeng C., Du Y., Bonsu E., Sintim H. Agents that inhibit bacterial biofilm formation. *Future Medicinal Chemistry*, 2015, no. 7(5), pp. 647–671.
25. Ranjbar-Omid M., Arzanlou M., Amani M., Al-Hashem S. K. S., Mozafari N. A., Doghaheh H. P. Allicin from garlic inhibits the biofilm formation and urease activity of *Proteus mirabilis in vitro*. *FEMS Microbiology Letters*, 2015, vol. 362, no. 9, pp. 1–9.
26. Retschlin S., Böttcher T. Inhibitors of bacterial swarming behavior. *Chem. Eur. J.*, 2020, no. 26, pp. 964–979, doi: 10.1002/chem.201901961
27. Sidorczyk Z., Zahringer U., Rietschel E. Th. Chemical structure of the lipid A component of the lipopolysaccharide from a *Proteus mirabilis* Re-mutant. *Eur. J. Biochem.*, 1983, no. 137, pp. 15–22.
28. Stankowska D., Kwinkowski M., Kaca W. Quantification of *Proteus mirabilis* virulence factors and modulation by acylated homoserine lactones. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2008, no. 41, pp. 243–253.
29. Tan T. Y., Ng L. S. Y., He J., Koh T. H., Hsu L. Y. Evaluation of screening methods to detect plasmid-mediated AmpC in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2009, vol. 53, no. 1, pp. 146–149, doi: 10.1128/AAC.00862-08
30. Wachino J., Yamane K., Shibayama K., Kurokawa H., Shibata N., Suzuki S., Doi Y., Kimura K., Ike Y., Arakawa Y. Novel plasmid-mediated 16S rRNA methylase, RmtC, found in a *Proteus mirabilis* isolate demonstrating extraordinary high-level resistance against various aminoglycosides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2006, vol. 50, no. 1, pp. 178–184, doi: 10.1128/AAC.50.1.178-184.2006

31. Wassif C., Cheek D., Belas R. Molecular analysis of a metalloprotease from *Proteus mirabilis*. Journal of bacteriology, 1995, vol. 177, no. 20, pp. 5790–5798.

Информация об авторах

А.А. Старикова, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

Н.М. кызы Габитова, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт по изучению лепры, Астрахань, Россия.

М.А. Самогруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

Information about the authors

A.A. Starikova, Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

N.M. Gabitova, Assistant, Astrakhan State Medical University, Junior Researcher, Leprosy Research Institute, Astrakhan, Russia.

M.A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia. *

* Статья поступила в редакцию 14.05.2021; одобрена после рецензирования 20.07.2021; принята к публикации 14.08.2021. The article was submitted 14.05.2021; approved after reviewing 20.07.2021; accepted for publication 14.08.2021.