

*Научная статья*

УДК 54.022

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-19-26

ДИЗАЙН СТРУКТУРЫ НОВЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЦЕФАЛОТИНА

Д. Д. Подольский, Д. А. Тимофеев, Н. В. Атапина, Ю. Н. Будаева,
П. В. Сидоренко

Даниил Дмитриевич Подольский, студент, Давид Александрович Тимофеев, студент, Наталья Валентиновна Атапина, канд. фарм. наук, доцент, Юлия Николаевна Будаева, канд. хим. наук, доцент, Полина Васильевна Сидоренко, старший преподаватель

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 400066, Россия,
г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; *rodina.natasha@inbox.ru*

Ключевые слова:

пенициллин, цефалотин,
цефалотина натриевая
соль, бета-лактамазная
активность

Аннотация. В настоящей работе представлен вариант компьютерной модификации молекул цефалотина натриевой соли с пенициллином, являющийся новой структурой, потенциально проявляющей антибактериальную активность. Выявлена зависимость между фармакологической активностью, фармакокинетическими показателями, а также токсикологическими свойствами от структуры соединения. Исследование основано на применении компьютерных технологий, позволяющих моделировать фармакологические свойства новых соединений. Предложены новые структурные модификации исходных молекул с улучшенными показателями бета-лактамазной активности.

Для цитирования:

Подольский Д.Д., Тимофеев Д.А., Атапина Н.В., Будаева Ю.Н., Сидоренко П.В. Дизайн структуры новых антибактериальных препаратов на основе цефалотина // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 4. С. 19-26. URL: <https://chemintech.ru/tu/nauka/issue/6713/view>

Введение

Антибиотики – это вещества, проявляющие антимикробную активность, природного происхождения или полученные методами химического синтеза, применяемые в терапии инфекционных заболеваний. Противомикробные средства могут проявлять бактерицидные свойства, убивая микроорганизмы, или же бактериостатические – останавливая их размножение, позволяя естественным защитным механизмам макроорганизма устраниять их.

Пенициллины являются антимикробными препаратами, относящимися к классу β -лактамных антибиотиков, производимых плесневыми грибками рода *Penicillium*. Класс пенициллинов отличается выраженным бактерицидным действием, механизм



которого основан на ингибировании синтеза пептидогликана – основного компонента клеточной стенки бактерий. Помимо этого, пенициллины обладают хорошими показателями распределения в биологических жидкостях организма и проявляют достаточно низкие показатели токсического действия на органы и ткани микроорганизмов. Тем не менее, в отношении микроорганизмов пенициллины проявляют высокую степень бактерицидной активности и относятся к препаратам широкого спектра действия, для них возможно как парентеральное введение, так и прием внутрь.

Цефалоспорины – класс β -лактамных антибиотиков, в основе химической структуры которых лежит 7-аминоцефалоспорановая кислота. Механизм действия цефалоспоринов на микробную клетку аналогичен действию пенициллинов – блокирование синтеза белка клеточной мембраны бактерии. Они оказывают мощное бактерицидное действие, подобно пенициллинам, обладают широким спектром антибактериальной активности, относительно низкие уровни токсических эффектов. Применение цефалоспоринов возможно в сочетании с другими антибактериальными препаратами.

Цель работы. Разработка модели новой активной компьютерной модификации, представляющей собой соединение цефалотина натриевой соли с пенициллином. Компьютерный скрининг ряда аналогичных соединений. Оценка уровня их фармакологической активности, параметров биологической доступности и токсикологического профиля. Выявление молекулы, которая с наибольшей вероятностью в эксперименте проявит эффект *бета*-лактамазного ингибирования.

Материалы и методы

Проведены поиск и систематизация сведений об антимикробных препаратах пенициллинового и цефалоспоринового ряда. Осуществлен анализ современной научной литературы по теме исследования. Произведена работа с научными электронными библиотеками и базами данных eLibrary, CyberLeninka, PubChem. Реализовано моделирование фармакологических параметров новых компьютерных модификаций на платформах PASS Online и ADMETlab 2.0. Осуществлен расчет теоретических спектральных характеристик с помощью сервиса NMR Predict: спектры ядерного магнитного резонанса на изотопах водорода ^1H и углерода ^{13}C , частота спектрометра 400 МГц. При разработке новых соединений использованы структуры цефалотина и пенициллина.

Результаты и обсуждение

Для прогнозирования фармакодинамических и фармакокинетических показателей применяли программы PASS online [1] и ADMETlab 2.0 [2] соответственно.

Интернет-платформа PASS – это сервис, позволяющий предсказывать по структурной формуле соединения механизмы фармакологических эффектов новых химических соединений. Результаты моделирования представляют собой названия вероятных активностей соединений, соотнесенные с оценками вероятностей наличия



(P_a) и отсутствия (P_i) каждой активности, имеющие значения от 0 до 1. Чем больше для конкретной активности величина P_a и чем меньше величина P_i , тем больше шанс обнаружить данную активность в эксперименте.

Подход, применяемый в PASS для прогнозирования биологической активности того или иного химического соединения, базируется на предположении, что активность напрямую связана с органической структурой соединения. Строение, в свою очередь, описывается отдельными дескрипторами – фармакофорными группами атомов [3].

Вероятность проявления фармакологических эффектов оценена относительно следующих видов активности:

1. *Бета*-лактамазное ингибиование – это процесс, связанный с механизмом действия и устойчивости бактерий к антибиотикам группы бета-лактамов, которые включают пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы. *Бета*-лактамазы – это ферменты, вырабатываемые некоторыми бактериями, которые способны разрушать *бета*-лактамное кольцо антибиотиков, что делает их неэффективными.

2. Ингибиование мурамоил тетрапептид карбоксипептидазы – мурамоил тетрапептид является важным элементом клеточной стенки бактерий, в частности, грамположительных. Он представляет собой фрагмент, который участвует в сборке пептидогликана – основного структурного компонента клеточной стенки. Ингибиование карбоксипептидаз, которые отвечают за разрушение или модификацию этого пептида, может существенно повлиять на стабильность и целостность клеточной стенки бактерий.

3. Антибактериальное действие – эффективное антибактериальное действие позволяет уничтожить патогенные бактерии и предотвратить распространение инфекции.

ADMETlab 2.0 – это компьютерный инструмент, предназначенный для оценки фармакокинетических параметров/ свойств лекарственных веществ на основе их молекулярных структур. В статье отражены результаты по следующим показателям:

1. Всасывание лекарственного соединения через клеточную оболочку кишечника человека (HIA (human intestinal absorption)) является важным свойством для потенциальных кандидатов в лекарственные препараты, поскольку является одним из ключевых процессов, определяющих биодоступность препарата при пероральном приеме.

2. Blood-brain barrier permeability – показатель, позволяющий оценить способность прохождения химического соединения через ГЭБ. Для его определения высчитывается уровень свободной диффузии, учитывая ряд характеристик вещества: его липофильность, молярную массу, количество водородных связей и др.

3. Plasma protein binding – это физиологический процесс, который регулирует распределение и активность различных веществ в крови. Он включает взаимодействие между белками плазмы, такими как альбумин и альфа-1 кислый гликопротеин, и небольшими молекулами, например, лекарствами, гормонами и промежуточными продуктами метаболизма.



4. CL – («клиренс») обозначает скорость, с которой лекарственное вещество выводится из организма. Это важный параметр, который помогает понять, как быстро препарат выводится из крови и, соответственно, как долго его эффект может сохраняться.

5. LogS – показатель растворимости соединения в воде.

6. LogP – это общий логарифм отношения концентраций вещества в двух растворителях (например, воде и органических растворителях). По этому параметру оценивают гидрофильность и гидрофобность вещества.

7. LogD – показатель, позволяющий оценить липофильность соединения.

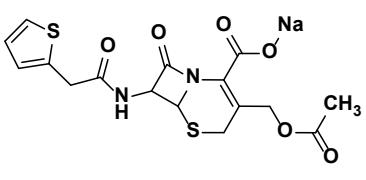
8. hERG blockers - блокада калиевого канала hERG является одной из важнейших антимишней, определяющих кардиотоксичность потенциальных лекарств.

9. Human Hepatotoxicity (H-HT) – («гепатотоксичность») – показатель, описывающий различные виды повреждения печени, которые могут привести к сбою в работе органа или даже смерти.

10. Rat Oral Acute Toxicity – это стандартный метод оценки токсичности новых лекарственных веществ. Этот показатель позволяет установить, сколько вещества необходимо для нанесения вреда организму животного при однократном пероральном приёме. Основным результатом теста является определение средней смертельной дозы (LD₅₀) – дозы вещества, при которой 50% испытуемых животных погибают. Это значение помогает классифицировать вещество по уровню токсичности.

Рассмотрим структурные формулы и некоторые характеристики исходных соединений и новой компьютерной модификации.

Таблица 1. Структуры и их спектральные характеристики

| № п/п | Структура | Наименование | Теоретические ЯМР спектры |
|-------|---|--|---|
| 1. |  | Цефалотина натриевая соль ((6R,7S)-3- (ацетилоксиметил)-8-оксо- 7-[(2-тиофен-2- иляцетил)амино]-5-тиа-1- азабицикло[4.2.0]окто-2-ен- 2-карбоксилат натрия) | ¹ Н ЯМР (400 МГц): δ 2.06 (с, 3H), 3.75 (д, 1H, J = 13.1 Гц), 3.83-3.98 (3.88 (с, 1H), 3.88 (с, 1H), 3.91 (д, 1H, J = 13.1 Гц)), 4.56-4.66 (4.61 (с, 1H), 4.64 (с, 1H)), 4.97 (д, 1H, J = 7.8 Гц), 5.34 (д, 1H, J = 7.8 Гц), 7.17 (дд, 1H, J = 7.5, 5.0 Гц), 7.31-7.45 (7.37 (дд, 1H, J = 5.0, 1.3 Гц), 7.39 (дд, 1H, J = 7.5, 1.3 Гц)). ¹³ С ЯМР: δ 20.8, 24.7, 31.7, 57.3, 59.3, 64.7, 124.8, 126.0, 126.6, 127.1, 134.0, 136.2, 166.9, 167.8, 169.1, 178.5. |



| | | | |
|----|--|--|---|
| 2. | | Пенициллин ((2S,5S,6R)-3,3-диметил-7-оксо-6-[(2-фенилацетил)амино]-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия) | ¹ Н ЯМР (400 МГц): δ 1.21-1.31 (1.26 (с, 1H), 1.26 (с, 1H)), 3.70-3.80 (3.75 (с, 1H), 3.75 (с, 1H)), 4.34 (с, 1H), 4.92-5.15 (4.98 (д, 1H, <i>J</i> = 8.1 Гц), 5.09 (д, 1H, <i>J</i> = 8.1 Гц)), 7.22-7.42 (5H, 7.30 (тт, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Гц), 7.32 (дддд, <i>J</i> = 7.8, 1.5, 1.2, 0.5 Гц), 7.35 (дддд, <i>J</i> = 7.8, 7.7, 1.8, 0.5 Гц)). ¹³ С ЯМР: δ 26.6, 31.0, 42.5, 58.4, 65.4, 67.4, 69.8, 127.2, 128.7 (2C), 128.9 (2C), 134.8, 167.5, 171.5, 173.9. |
| 3. | | Модификация ((2S,5R)-3-(2-тиофен-2-иляцетилкарбамоил)-7,7-диметил-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат натрия) | ¹ Н ЯМР (400 МГц): δ 1.21-1.31 (1.26 (с, 3H), 1.26 (с, 3H)), 2.54-2.65 (2.60 (д, 1H, <i>J</i> = 7.0 Гц), 2.60 (д, 1H, <i>J</i> = 7.0 Гц)), 3.61 (дддд, 1H, <i>J</i> = 7.0, 7.0, 1.8, 1.8 Гц), 4.34 (с, 1H), 4.92-5.15 (4.98 (д, 1H, <i>J</i> = 8.1 Гц), 5.09 (д, 1H, <i>J</i> = 8.1 Гц)), 5.75-5.88 (5.81 (дд, 1H, <i>J</i> = 9.7, 1.8 Гц), 5.81 (дд, 1H, <i>J</i> = 9.7, 1.8 Гц)), 6.26-6.38 (6.32 (д, 1H, <i>J</i> = 9.7 Гц), 6.32 (д, 1H, <i>J</i> = 9.7 Гц)). ¹³ С ЯМР: δ 26.6, 31.0, 40.4, 42.6, 58.4, 65.4, 67.4, 69.8, 129.6-129.7 (2C), 137.3-137.5 (2C), 167.5, 169.1, 171.5. |

По вышеприведенным критериям был осуществлен расчет вероятностных показателей фармакологической активности для исходных соединений и для их компьютерных модификаций. Реализован сравнительный анализ.

Таблица 2. Сравнительный анализ исследуемых молекул на основании данных сервиса PASS Online по критериям фармакологической активности

| Название соединения/ активность | Цефалотина натриевая соль | Пенициллин | Модификация |
|--|------------------------------|------------|-------------|
| Бета-лактамазы ингибитор | 0,952 | 0,873 | 0,919 |
| Мурамоил-тетрапептид карбокси-пептидазы ингибитор | 0,905 | 0,985 | 0,983 |
| Антибактериальное действие | 0,764 | 0,721 | 0,735 |



По результатам анализа вероятностей теоретических фармакологических эффектов возможно сделать следующее заключение: новое соединение сочетает в себе свойства скомбинированных фрагментов: вероятность ингибирования β -лактамазы для новой модификации в эксперименте имеет показатель близкий к таковому для цефалотина натриевой соли и превосходит его относительно пенициллина. Возможности подавления активности мурамоил-тетрапептид карбокси-пептидазы [4] по данным прогноза для нового соединения, имеют близкий уровень значений к показателям исходных фрагментов. Теоретическое антибактериальное действие выявленной модификации также соотносится с исходными структурами и имеет удовлетворительное значение. На следующем этапе была проведена оценка биологической доступности.

Таблица 3. Сравнительный анализ исследуемых молекул на основании сервиса ADMET по критериям биологической доступности

| Название соединения/ показатели | Цефалотина натриевая соль | Пенициллин | Модификация |
|---------------------------------|---------------------------|------------|-------------|
| LogS | -2,396 | -2,122 | -3,038 |
| LogP | 0,453 | 0,857 | 2,408 |
| LogD | 0,921 | 0,432 | 1,997 |
| HIA | 0,919 | 0,147 | 0,05 |
| PPB, % | 55,30 | 54,89 | 38,60 |
| BBB Penetration | 0,002 | 0,113 | 0,058 |
| CL | 3,0 | 5,903 | 6,54 |

По данным платформы ADMET, новое соединение является более предпочтительным по параметрам биологической доступности: лучше распределяется в организме, исходя из логарифмических значений растворимости, обладает хорошими показателем всасываемости, на основании критерия желудочно-кишечной абсорбции. Имеет удовлетворительные показатель связываемости с белками плазмы, что также является ранним индикатором высокой биологической доступности. Показатель проникновения через гематоэнцефалический барьер превосходит таковой для цефалотина натриевой соли и дает основание для выдвижения гипотезы о возможности применения новой модификации в качестве антибактериального препарата, действие которого направлено на терапию инфекционных поражений нервной ткани [5].

Таблица 4. Сравнительный анализ исследуемых молекул на основании сервиса ADMET по критериям токсичности

| Название соединения/ показатели | Цефалотина натриевая соль | Пенициллин | Модификация |
|---------------------------------|---------------------------|------------|-------------|
| hERG Blockers | 0,004 | 0,007 | 0,001 |
| H-HT | 0,181 | 0,311 | 0,017 |
| Rat oral Acute Toxicity | 0,124 | 0,092 | 0,056 |

По данным анализа теоретических токсикологических характеристик, новое соединение имеет самый низкий показатель кардиотоксичности, гепатотоксичности и



токсичности в испытаниях на животных относительно исходных веществ. Эти результаты повышают вероятность рассмотрения новой модификации как безопасного потенциального лекарственного вещества.

По результатам скрининга выделено одно соединение (Цефалотина натриевая соль + пенициллин), поскольку оно имеет наибольшую вероятность фармакологического эффекта в эксперименте, теоретически не токсично, показатели его биологической доступности обнаруживаются в диапазоне оптимальных.

Выводы

По результатам исследования, целью которого является выявление активной комбинации пенициллина с цефалотина натриевой солью, была получена компьютерная модификация, которая способна проявлять выраженный антибактериальный эффект [6] и обладать свойством *бета*-лактамазного ингибиования. При сравнении ее с исходными веществами установлено, что структура обладает лучшим всасыванием и выведением из организма, меньшей токсичностью по сравнению с рассматриваемыми соединениями.

Финансирование

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры химии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

Список источников

1. PASS Online [Электронный ресурс] URL: <https://www.way2drug.com/PassOnline/> (Дата обращения 28.02.2025).
2. ADMETlab 2.0 [Электронный ресурс] URL: <https://admetmesh.scbdd.com/> (Дата обращения 28.02.2025).
3. Сидоренко П.В., Джамалов Ш.И., Спиридов И.Р., Будаева Ю.Н. Дизайн новых синтетических противоопухолевых средств антагонистов пуриновых нуклеотидов. Интеллектуальный потенциал России 2025 : сборник статей Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. Иркутск: Изд-во Аэтерна, 2025, С. 164-168.
4. Варданян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство, 2005, 844 с.
5. Greenwood D. Antimicrobial Drugs Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph. Oxford university press, 2008, 429 pp.
6. Пенициллины [Электронный ресурс] URL: <https://old.bigenc.ru/biology/text/2710445> (Дата обращения 28.02.2025).
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антинфекционной химиотерапии. М.: Компания Боргес, 2002, 381 с.
8. Цепелев В.Ю., Лазарева И.А., Болдина Н.В., Полякова О.В., Удалова С.Н. Антибиотикорезистентность и фармакологические подходы к ее преодолению. Современные проблемы науки и образования, 2025, 2, 70.



9. Новиков М.С., Озеров А.А., Солодунова Г.Н. Антибиотики. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2007, 147с
10. Федоров А.В. Цефалоспорины первого поколения: химические и фармакологические аспекты. *Фармация и фармакология*, 2019, 6(2), 77-84.
11. Белоусова А.Ю., Козлова Т.М. Химия антибиотиков: учебное пособие., СПб.: Лань, 2017, 298 с.
12. Савельев Н.Н., Чеснокова М.Г. Фармакология антибактериальных средств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, 352 с.

Поступила в редакцию 24.10.2025

Одобрена после рецензирования 06.11.2025

Принята к опубликованию 21.11.2025