

Н. Н. Степкина^{1,*}, А. В. Великородов^{1,2},
М. А. Сомотруева², В. Ю. Котова²

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОТНОШЕНИИ *Klebsiella pneumoniae* (ОБЗОР)

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева», Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 20а.

² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

* e-mail: nn_step@mail.ru

Появление и распространение резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* приводит к снижению эффективности антибиотиков, применяемых в настоящее время в терапевтической практике. Поиск новых лекарственных средств в отношении этого опасного патогена ведется в нескольких направлениях, включающих целенаправленный синтез новых веществ с антиклебсиллезной активностью, поиск новых мишеней для действия потенциальных антибиотиков, в том числе на основе метаболического моделирования в масштабе генома *K. pneumoniae*, скрининга устойчивости к антибиотикам, идентификации потенциальных факторов вирулентности и ряда других подходов. В настоящем обзоре анализируются и обобщаются данные литературы за последние 10 лет по синтезу и изучению потенциальных лекарственных средств в отношении *K. pneumoniae* с использованием как эмпирического подхода, так и молекулярного докинга.

Ключевые слова: антиклебсиллезная активность; *K. pneumoniae*; резистентность, функционально замещенные *N*, *O*, *S*-содержащие гетероциклические соединения; комплексы органических лигандов с ионами металлов; функционально замещенные ароматические соединения; молекулярный докинг; метаболическое моделирование в масштабе генома.

Klebsiella pneumoniae входит в число 5 бактерий, внесших наибольший вклад в смертность людей. С нею в 2019 г. ассоциировано более 500 000 смертельных исходов от пневмонии [1]. Проникая в кровь, она становится высоковирулентной и быстро приобретает резистентность к антибиотикам.

K. pneumoniae — вид грамотрицательных факультативно-анаэробных условно-патогенных бактерий, имеющих форму округлой палочки размером 0,5 – 0,8 мкм на 1 – 2 мкм, который входит в состав нормальной микрофлоры кишечника, кожи, ротовой полости человека. *K. pneumoniae* не образует спор, неподвижна, способна к образованию капсул. Располагается одиночно, попарно и скоплениями.

K. pneumoniae обладает способностью к образованию биопленки. Установлена роль биопленок как минимум в 60 % случаев всех хронических и рецидивирующих инфекций. В составе биопленки бактерии ограждены от воздействия стрессовых ситуаций, в том числе от действия антибиотиков. В итоге формируется одно из наиболее тревожных последствий для медицины — резистентность к антибиотикам, антимикробным средствам и неэффективность лечения [2].

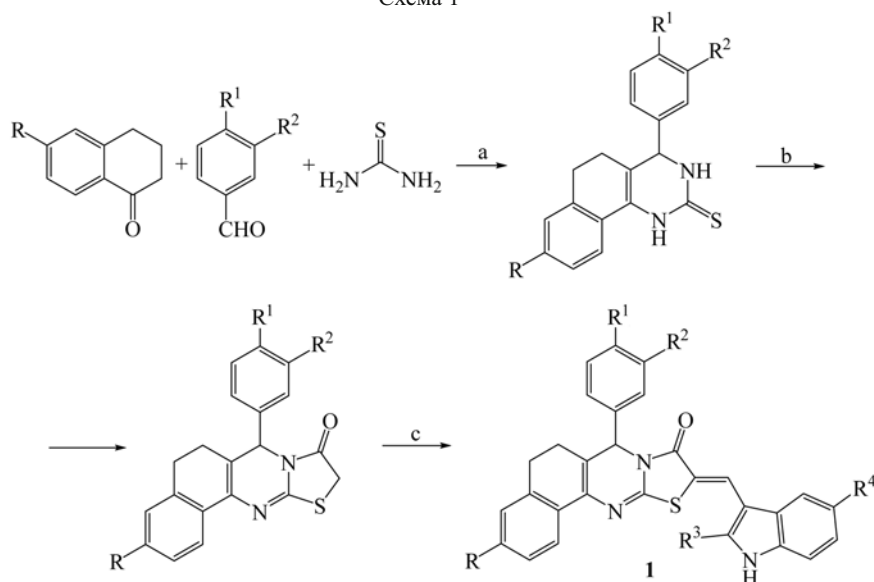
Известно, что она является причиной многих вспышек инфекции в больничных условиях, проявляя особую агрессивность по отношению к новорожденным и взрослым, находящимся в реанимации. Многие штаммы *K. pneumoniae* продуцируют β-лактамазы — ферменты расширенного спектра действия, которые способствуют устойчивости к антибиотикам, используемым для борьбы с этими инфекциями. Наличие других факторов, приводящих к множественной лекарственной устойчивости, ограничивает терапевтические возможности и использование препаратов “последней линии”, таких как полимиксины, что также не является редкостью. Глобальное появление и распространение резистентных штаммов подчеркивает необходимость в новых противомикробных препаратах против *K. pneumoniae* и связанных с ними бактериальных патогенов [3, 4].

Рост лекарственной устойчивости многих патогенных микроорганизмов человека требует разработки новых лекарственных средств (ЛС). Поиск новых эффективных ЛС в отношении *K. pneumoniae* является насущной задачей, актуальной областью исследований.

Функционально замещенные и гибридные *N*, *O*, *S*-содержащие гетероциклические соединения

В настоящее время интенсивно ведется поиск новых соединений, проявляющих антимикробную активность против *K. pneumoniae*. Установлено, что такую активность проявляют разнообразные гетероциклические соединения. К их числу относятся производные энрофлоксацина [5], индолилметилбензо[*H*]тиазоло[2,3]хиназолины (1) (схема 1) [6], гидразоны, полученные реакцией нуклеофильного присоединения гидразида бензотриазолуксусной кислоты к замещенным бензальдегидам [7], 5-[4-(3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил)фенил]-1*H*-тетразолы и гибриды на основе 4-замещенного хинолина и функционально замещенного бис-арилимидазола [8].

Схема 1



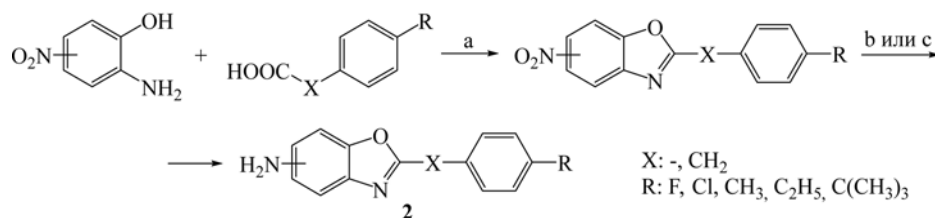
R: H, OCH₃; R¹: H, Cl, F, OCH₃; R²: H, NO₂; R³: H, CH₃; R⁴: H, Br, OCH₃

a: гидросульфат поли(4-винилпиридиния), 120 °C, 10 – 20 мин; b: 2-хлор-N-фенилацетамид, AcOH, кипячение, 4 – 6 ч; c: 1H-индол-3-карбальдегид, EtOH, Pip, кипячение, 2 – 4 ч.

Значительную активность в отношении *K. pneumoniae* проявляют ионные жидкости на основе имидазола, пиридина и пиридазина [9 – 11], гетероциклические производные сульфаниламида [12, 13], бис-гетероциклы, связанные через различные мостиковые группы [14], производные аминогликозида [15], гибридные гетероциклы индандиона с диспирооксиндолопирролидином [16], 7-амино-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота [17], олигосахариды, структурно родственные галактану I и галактану II [18], аналоги пиперина [19].

Установлено, что соединения с оксазольным [20], 1,2,4-триазольным [21, 22], пирролопиримидин-4-тионовым [23], 1,2,3-триазольным [24, 25], оксазепиновым [26], 1,4-дигидро-1,8-нафтиридиновым [27], тиазольным [28 – 34], пиримидиновым [35 – 39], имидазольным [40, 41], тиенопиридиновым [42], хинолиновым [20, 43, 44], хиназолиновым [45], пиразолиновым [46], пиразольным [39, 47], имидазопиридиновым (пуриновым) [48], пирановым [38], индольным [46, 49, 50], хромен-2-оновым [24, 50, 51] фрагментами также активны в отношении *K. pneumoniae*. Синтез производных бензоксазола 2 представлен на схеме 2.

Схема 2

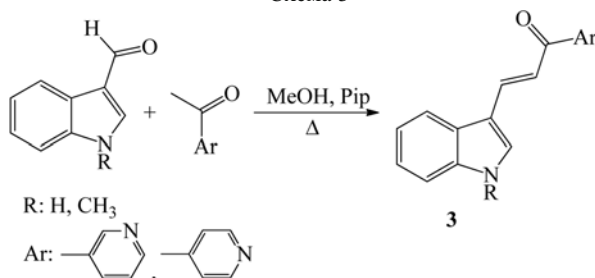


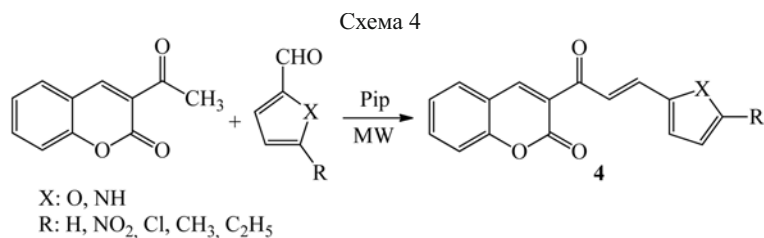
a: полифосфорная кислота; b: 10 % Pd-C, H₂, EtOH; c: NiCl₂·6H₂O, Zn, MeOH.

Выявлено [52], что электроноакцепторные группы (NO₂, Cl, Br) повышают антимикробную активность производных бензоксазола в отношении *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. typhi* и *A. niger*.

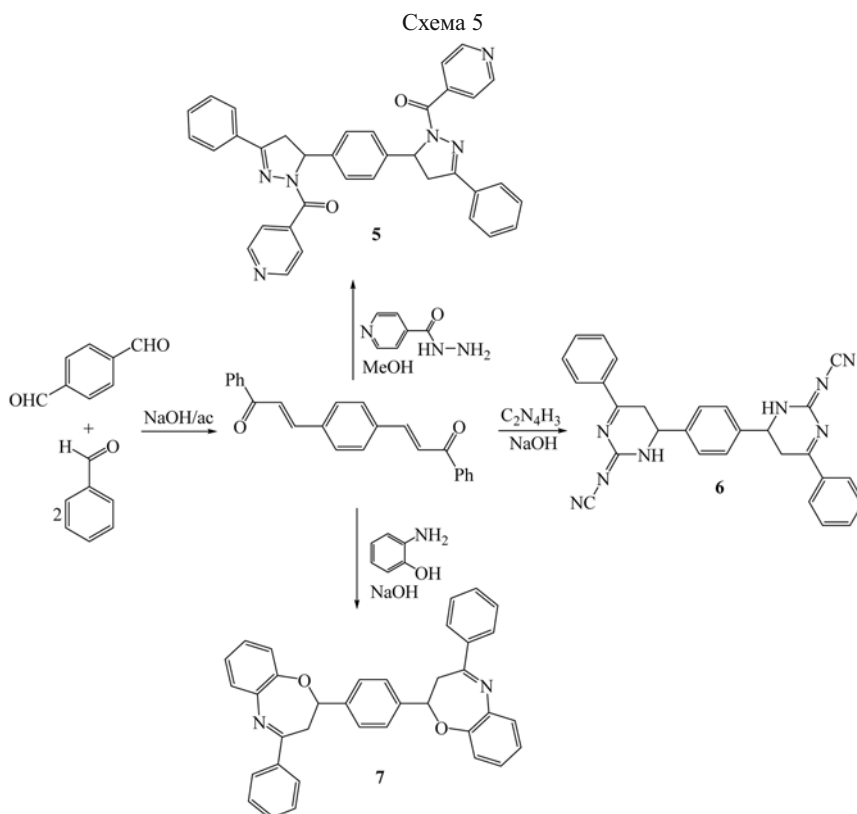
В работах [49] и [51] были рассмотрены синтезы халконов 3 с индольным и пиридиновым фрагментами (схема 3) и халконов с хромен-2-оновым фрагментом 4 (схема 4), соответственно, и изучена их активность в отношении *K. pneumoniae*.

Схема 3



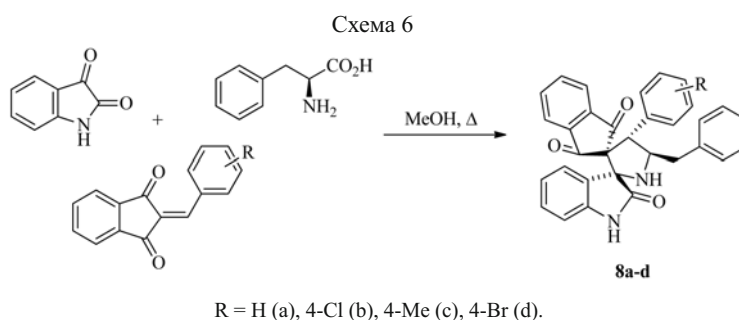


Авторами [53] для синтеза бис-гетероциклических производных **5-7** были использованы бис-халконы (схема 5).



Соединение **7** показало наилучшую биологическую активность из 3 соединений по отношению *E. coli*, *K. pneumoniae* и *St. aureus*, возможно, благодаря дигидрооксазепиновому фрагменту, который влияет на метаболическую активность бактериальных клеток.

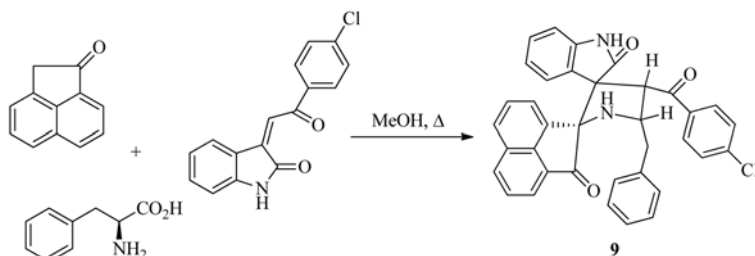
Значительный интерес в качестве противомикробных веществ представляют разнообразные гибридные гетероциклические соединения. Авторами статьи [54] описан трехкомпонентный синтез нового класса диспирооксииндолов **8** конденсацией изатина, арилдена 1,3-индандиона и L-фенилаланина кипячением в течение 24 ч в метаноле и изучена их антимикробная активность в отношении *K. pneumoniae* ATCC 13883 (схема 6). В качестве препарата сравнения использовали ципрофлоксацин. Соединения **8a-d** исследовались в концентрациях от 0,1 до 0,015 мг/мл.



Найдено, что наибольшей активностью в отношении изученного штамма *K. pneumoniae* обладает соединение **8b** (МИК 0,030 – 0,070 мг/мл). В обзоре [55] проанализированы литературные данные по синтезу и оценке биоактивности, включая активность в отношении *K. pneumoniae*, гетероциклических гибридов, в которых имидазольный фрагмент конденсирован с карбо- или гетероциклическим фрагментом.

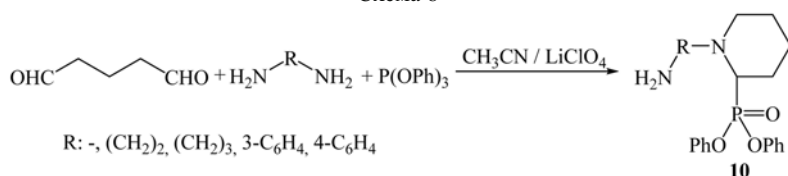
Получен диспирооксиндолопирролидин **9** (схема 7) трехкомпонентной конденсацией аценафтенона с L-фенилаланином и (Z)-3-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтилиден)индолин-2-оном и показано, что он обладает широким спектром действия в отношении разнообразных патогенов, в том числе и в отношении *K. pneumoniae* [56].

Схема 7



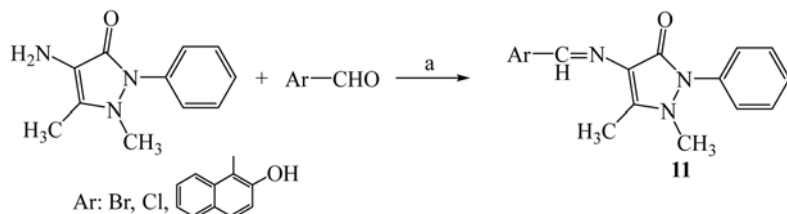
Циклические α -аминофосфонаты (**10**), проявляющие активность в отношении *K. pneumoniae*, были получены трехкомпонентной реакцией глутарового альдегида с различными диаминами и трифенилфосфитом в присутствии LiClO_4 в ацетонитриле (схема 8) [57].

Схема 8



Синтезированы основания Шиффа с 4-аминоантипириновым (пиразолоновым) фрагментом (**11**) (схема 9) с антиклебсиеллезной активностью [58].

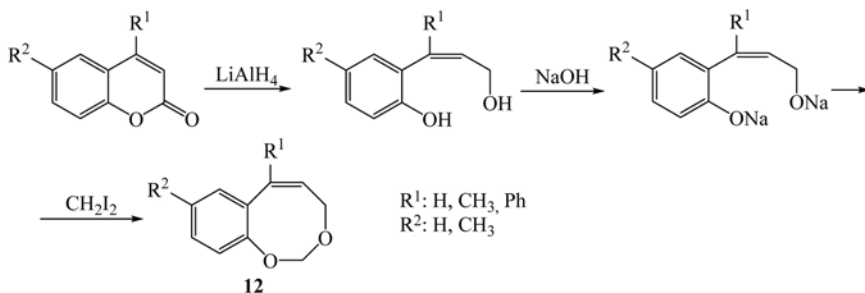
Схема 9



а: абс. EtOH, H^+ , 1–2 ч.

Также антимикробную активность в отношении *K. pneumoniae* проявляют кумациновые соединения **12**, полученные из кумарина последовательным восстановлением, взаимодействием со щелочью и циклизацией с помощью диодметана (схема 10). Такой путь синтеза кумациновых соединений предложен в работе [59]. Наиболее активным в отношении *K. pneumoniae* соединением оказался кумацин **12** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$).

Схема 10



Доказана противомикробная активность пирано[2,3-*d*]пиримидина, производных бензотиазолпиримидина, 7-(трифторметил)пиридо[2,3-*d*]пиримидиновых производных триазола, соединения имидазо[1,2-*a*]пиримидина, производных тиазоло[3,2-*a*]тиохромено[4,3-*d*]пиримидина в отношении *K. pneumoniae* [60–62]. Установлена противомикробная активность аналогов 6-нитро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина в отношении экспериментальной септической инфекции [63].

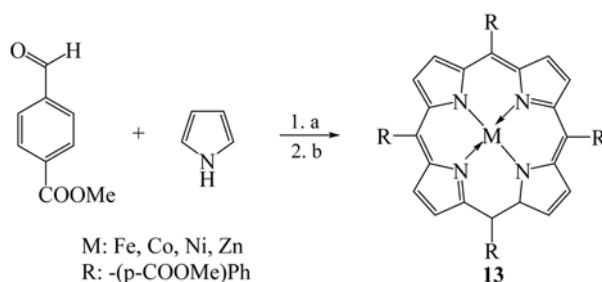
Таким образом, анализ литературных данных показывает, что поиск соединений с антиклебсиеллезной активностью наиболее интенсивно ведется среди гибридных гетероциклических соединений, сочетающих в себе фрагменты различных *N*, *O*, *S*-содержащих циклов.

Разработан способ получения металлических комплексов оснований Шиффа взаимодействием хлоридов металлов (Fe(II), Co(II), Cu(II), Ni(II), Zn(II)) с 1,3-диаминопропаном и 2-ацетилпирролом в этаноле. Все комплексы проявили значительную антимикробную активность в отношении ряда микроорганизмов, включая *K. pneumoniae*, в особенности медный комплекс, которая почти не уступает стандартному препарату ципрофлоксацину [64].

Изучены [65] также комплексы Pd(II) и Cu(II) с лигандами — основаниями Шиффа более сложного строения. Результаты исследования антимикробной активности показали, что все синтезированные комплексы обладают лучшей или схожей активностью, что и препараты сравнения сульфаметоксазол и сульфизоксазол.

Авторы [66] синтезировали металлокомплексы (Zn(II), Cu(II), Pd(II), Ni(II)) с лигандами — основаниями Шиффа на основе имидазольного кольца, комплекс меди(II) с бидентатными лигандами — основаниями Шиффа, и многочисленными другими основаниями Шиффа в роли лигандов различного гетероциклического строения. Получены комплексы Ga(III) — хинолинолаты диметилгаллия [67]. Металлопиррофины **13**, полученные сшивкой пиррола с замещенным бензальдегидом (метил 4-формилбензоатом) в среде дихлорметана, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ) и диэтилового эфира с последующей металлизацией с помощью соли M(II) (схема 11), проявляют высокую активность в отношении *K. pneumoniae* [68].

Схема 11



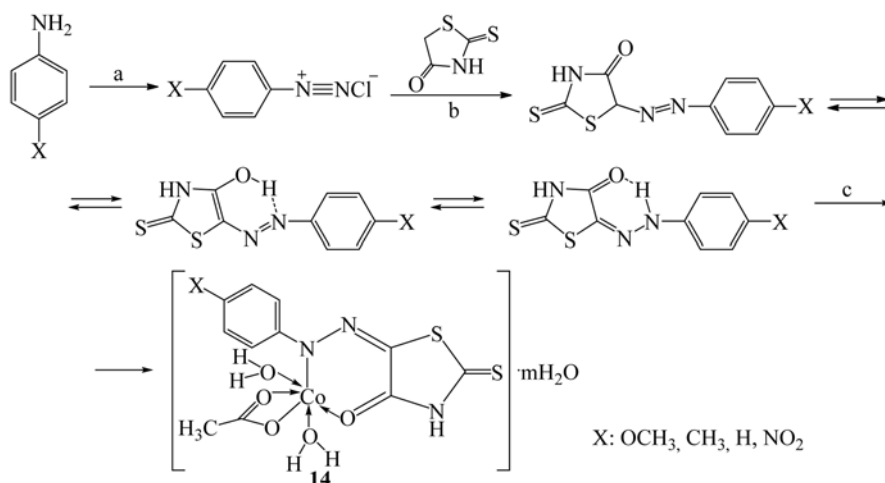
a: CH₂Cl₂, DDQ, Et₂O; b: соль M(II).

Синтезирован смешанный комплекс Ru(III) с 1,10-фенантролином и гуанидином в роли лигандов [69] с приближенной к ципрофлоксацину и хлорамфениколу активностью.

Получены также комплексы V(IV), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) и Zn(II) с производными сульфонамидных лигандов [70], медные комплексы с 2-ацетилпиридин-*N*-замещенными тиосемикарбазонными лигандами [71], палладиевый комплекс с 3,3'-би(1,1'-динафтилкамфопиразолом), магниевый комплекс с тетрапиразинопорфиразином [72], комплексы Ag(I), Cu(II) с 1,10-фенантролин-5,6-дионом [73] и исследована их активность в отношении *K. pneumoniae*.

Синтезированы комплексы Co(II) **14** с 5-(4-арилазо)-2-тиоксотиазолидин-4-оном (схема 12), проявляющие активность в отношении *K. pneumoniae* [74].

Схема 12



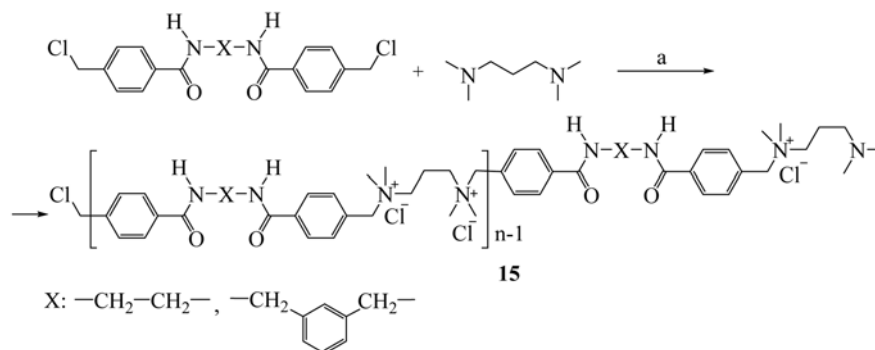
a: NaNO₂, HCl, 0 – 5 °C; b: щелочной раствор, 0 – 5 °C; c: Co(CH₃COO)₂ · 4H₂O, EtOH, кипячение.

Ведутся исследования наночастиц серебра, конъюгированных с рифампицином [75] и полученных с использованием очищенного капсульного полисахарида *K. pneumoniae* ATCC 70063 [76], а также наночастиц золота, полученных из хлорида золота(III) и внутриклеточного материала [77].

Функционально замещенные ароматические соединения

Антимикробные полимеры – полиионены **15**, содержащие жесткие амидные остатки из бис-галоидных мономеров и тетраметил-1,3-диаминопропана, получены по схеме 13 [78].

Схема 13



а: ДМФА, комнатная температура, 18 ч.

Установлено, что многократное применение имипенема и гентамицина приводит к развитию лекарственной устойчивости в отношении *K. pneumoniae*, в то время как повторное использование полиионенов не вызывало развития резистентности из-за противомикробного механизма, способного разрушать мембрану. При легочной инфекции, вызванной пневмонией, полимер продемонстрировал более низкую эффективную дозу, чем имипенем, при незначительной системной токсичности. Лечение полимером значительно уменьшило повреждение легких, заметно снизило количество *K. pneumoniae* в крови и основных органах и к снижению смертности.

Микроволновым твердофазным синтезом получены пептидные конъюгаты нуклеиновых кислот, демонстрирующие высокую активность в отношении *K. pneumoniae* [79]. Синтезированы пептид Мо-CBP₃-PepI [80], пептидные производные фосфинотрицина [81] и другие пептиды [82 – 84].

В работе [85] показано, что введение арильных групп в структуру алкалоида апорфина приводит к увеличению чувствительности *K. pneumoniae* к антибиотику колистину.

Синтез и молекулярный докинг соединений с потенциальной антиклебсиллезной активностью

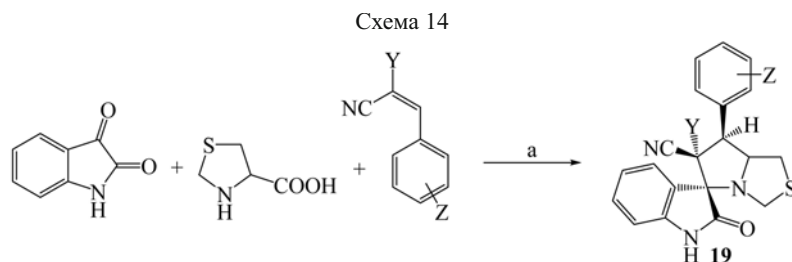
Значительная часть исследований по разработке новых антимикробных ЛС посвящена молекулярному докингу перспективных в отношении подавления роста *K. pneumoniae* соединений. Многообещающим является также подход, основанный на метаболическом моделировании в масштабе генома [86, 87], который широко используется в процессе обнаружения мишеней ЛС на системном уровне для различных патогенов, включая различные штаммы *K. pneumoniae* [88, 89], и в поиске подходящих ингибиторов среди доступных соединений химической библиотеки.

Механизм взаимодействия между соединениями и белком может быть исследован с помощью молекулярного докинга. Более высокое сродство к связыванию между белком и ЛС может помочь ЛС проявить свою более высокую эффективность. В работах [90 – 97] с помощью молекулярного докинга обоснована высокая аффинность исследуемых соединений к выбранным биомишеням.

Авторами [90] установлено, что 1-диметилсульфамойлпирролин-2-карбоновая кислота (**16**) показала высокую аффинность связывания с анализируемой мишенью — белком 1NPВ. При визуализации взаимодействующих аминокислот в пределах 4 Å наблюдалось образование равного числа водородных связей между комплексом фосфомицин-1NPВ и комплексом **16**-1NPВ, а также равного количества гидрофобных (3) и полярных (2) взаимодействий аминокислот. Найдено, что энергия связывания соединения **16** (–5,06 ккал/моль) коррелирует с его антибактериальной активностью, по сравнению с фосфомицином (–4,63 ккал/моль).

Авторами [91] осуществлен синтез *N*-(4-фтор-3-нитрофенил)ацетамида (**17**) и 2-хлор-*N*-(4-фтор-3-нитрофенил)ацетамида (**18**) и установлено, что соединение **18** проявляет большую активность в отношении *K. pneumoniae*. С целью выяснения возможной молекулярной мишени, на которую воздействуют молекулы **17** и **18**, проявляя антибактериальный эффект, а также с целью изучения влияния атома хлора на закрепление молекулы на активной стороне фермента-мишени, осуществлен молекулярный докинг с трансферазами (глюкозамин-6-фосфатсинтаза (2VF5), FosA (5V3D), пенициллинсвязывающим белком 1b — PBP1b (5HLA), белком, устойчивым к фосфомицину *K. pneumoniae* — FosAKP (6C3U)), гидролазами (β-лактамазой (2ZD8), пенициллинсвязывающим белком 3 — PBP₃ (3PBS)), ДНК-гиразой (1AJ6) и топоизомеразой IV (1S14). Вещество **18** показало лучшие энергии связывания по сравнению с соединением **17** для всех протестированных ферментов, что свидетельствовало о том, что атом хлора способствует более эффективному связыванию молекулы с различными активными центрами белков.

Синтезированы производные спироиндолин-3,5'-пирроло[1,2-с]тиазола (**19**) многокомпонентной реакцией замещенного изатина, саркозина и производного 2-арилакриловой кислоты с использованием 2,2,2-трифторэтанола (TFE) в качестве растворителя (схема 14) [92].



a: TFE, MW, 5 – 10 мин.

Соединение	Y	Z	Время (мин)	Выход (%)
19a	COOEt	2-тиофенил	7	91
19b	COOEt	2-Cl, 6-F	6	92
19c	CN	3,4-Cl	9	89
19d	CN	4-NO ₂	8	88

Все полученные соединения были подвергнуты исследованию антимикробной активности в сравнении со стандартными ЛС гентамицином и ампициллином, выявлено, что соединение **19c** обладает высокой антимикробной активностью в отношении *K. pneumoniae* (0,005 мкг/мл). Молекулярный докинг синтезированных соединений проводился с использованием в качестве мишени белка NDM-1. Расчеты стыковки указывают на сильное сродство соединения **19c** к белку NDM-1.

Синтезированы соединения **20** и **21** с пиперазиновым фрагментом (рис. 1) [93].

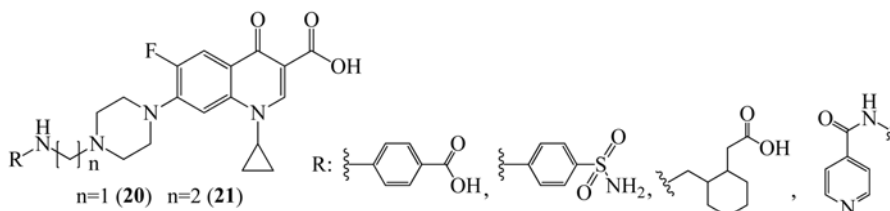


Рис. 1. Производные 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**20**, **21**).

Почти все исследованные соединения показали связывание с ДНК-гиразой, аналогичное связыванию моксифлоксацина. Наблюдались гидрофобные взаимодействия с основаниями ДНК (аденином и гуанином), также обнаружены водородные связи между соединениями и Ser84/Glu88.

Осуществлен синтез различных производных с аминотиазолилнорфлоксониновым фрагментом, найдено самое активное соединение **22** (рис. 2), исследованы его антимикробная активность в отношении *K. pneumoniae*, ингибирующая активность в отношении ДНК-гиразы, проведены исследования стыковки с комплексом ДНК-топоизомеразы IV и комплексом ДНК-гиразы [94].

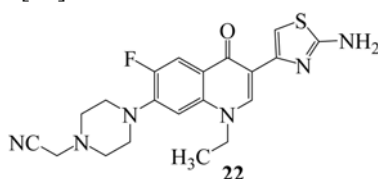


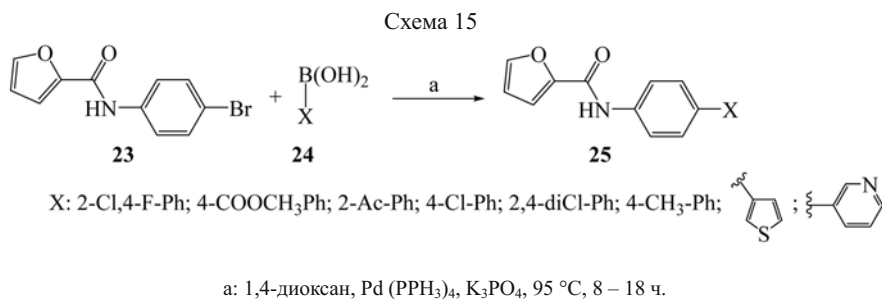
Рис. 2. 2-(4-(3-(2-Аминотиазол-4-ил)-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)пиперазин-1-ил)ацетонитрил (**22**).

В данном исследовании способность *K. pneumoniae* вырабатывать лекарственную устойчивость к высокоактивному соединению **22** была протестирована с использованием эталонного препарата норфлоксацина в качестве контроля. Восприимчивость *K. pneumoniae* к соединению **22** оставалась почти неизменной даже после 10 пересевов, в то время как значение МИК орфлоксацина по отношению к *K. pneumoniae* резко возросло после нескольких пересевов, что указывает на то, что *K. pneumoniae* было труднее развить устойчивость к соединению **22**, чем к эталонному препарату норфлоксацину. Кинетический эксперимент с использованием соединения **22** в отношении *K. pneumoniae* показал, что количество жизнеспособных бактерий уменьшилось более чем в 2,5 Log (КОЕ/мл) в течение одного часа при концентрации $4 \times \text{МИК}$.

Бактериальная ДНК-гираза, входящая в состав топоизомеразных ферментов бактерий типа ПА, контролирует топологическое состояние ДНК во время процессов транскрипции, репликации и рекомбинации и известна как подтвержденная мишень для антибиотиков класса аминокумаринов и хинолонов. Аналог аминотиазолилнорфлоксацина **22** и стандартный препарат норфлоксацин были выбраны для исследования их ингибирующей активности в отношении ДНК-гиразы из *E. coli*. Найдено, что соединение **22** проявляло хорошую ингибирующую активность в отношении ДНК-гиразы ($\text{IC}_{50} = 16,7 \text{ мМ}$), было более эффективно по сравнению с препаратом сравнения норфлоксацином ($\text{IC}_{50} = 18,6 \text{ мМ}$). Данный факт указывает на то, что замена карбоксильной группы

на слабоосновный 2-аминотиазольный фрагмент может оказывать антибактериальное действие, аналогичное действию норфлоксацина, воздействуя на ДНК-гиразу.

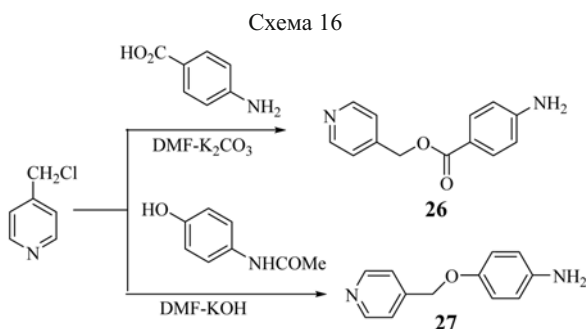
Кросс-сочетанием Сузуки–Мияуры *N*-(4-бромфенил)фуран-2-карбоамида (**23**) с различными арильными и гетероарилбороновыми кислотами (**24**) в присутствии катализатора тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) и фосфата калия в качестве основания получили *N*-арилзамещенные амиды фуран-2-карбоновой кислоты (**25**) (схема 15) [95].



Для соединений **25** был проведен молекулярный докинг, причем в качестве мишени выбран белок NDM-1 – эмбеллин.

Предложен предполагаемый механизм действия антимикробных пептидов против капсулированных штаммов *K. pneumoniae* [96].

Авторами [97] осуществлен синтез пиридин-4-илметил-4-аминобензоата (**26**) и 4-(пиридин-4-илметокси)анилина (**27**) (схема 16), изучено снижение выработки фолиевой кислоты бактериями и разрушение клеточных мембран *K. pneumoniae* под их влиянием.



Исследования молекулярного докинга соединений **26**, **27** и *para*-аминобензойной кислоты (ПАБК) в качестве контроля были проведены в отношении активных центров дигидроптероатсинтазы (DHPS) (PDB: 3tye) и белка внешней мембраны OmpK36 из *K. pneumoniae* (PDB: 6rd₃). Выбор 6rd₃ был сделан на основе устойчивости белка к ЛС (β-лактамам антибиотикам), воздействующим на клеточную мембрану с целью оценки процесса связывания, при котором все вещества взаимодействуют с незаменимыми аминокислотами этого бактериального белка.

Заключение

Таким образом, как следует из приведенного обзора, основным направлением поиска потенциальных ЛС с антиклебсиллезной активностью является разработка методов синтеза широкого ряда функционализированных *N*, *O*, *S*-содержащих гетероциклических соединений и, прежде всего, гибридных структур, ароматических соединений, а также комплексов металлов с различными органическими лигандами. Традиционный подход к поиску новых ЛС дополняется широким применением молекулярного докинга, поиском новых мишеней для действия потенциальных ЛС, в том числе на основе метаболического моделирования в масштабе генома *K. pneumoniae*. Значительную роль в этих исследованиях играют скрининг устойчивости к антибиотикам, идентификация потенциальных факторов вирулентности и ряд других подходов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование поддержано в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 123011600118-0.

Вклад авторов

Вклад авторов статьи распределяется в равной степени. Общая концепция статьи: Великородов А. В., Самотруева М. А. Обзор литературы: Великородов А. В., Степкина Н. Н. Анализ и интерпретация: Степкина Н. Н.,

ЛИТЕРАТУРА

1. BD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators, *Lancet*, **400**, 2221 – 2248 (2022); doi: 10.1016 / S0140-6736(22)02185-7
2. Ю. С. Карпеева, В. П. Новикова, А. И. Хавкин и др., *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.*, **65**(5), 116 – 125 (2020); doi: 10.21508 / 1027-4065-2020-65-5-116-125
3. P. I. Pereira Ramos, D. F. Do Porto, E. Lanzarotti, et al., *Sci. Rep.*, **8**(1), e10755 (2018); doi: 10.1038 / s41598-018-28916-7
4. Е. В. Анганова, А. В. Ветохина, Л. А. Распопина и др., *Журн. микробиол.*, **5**, 70 – 77 (2017); doi: 10.51620 / 0869-2084-2022-67-10-594-599
5. H. Siddiqui, H. M. Haniffa, A. Ahmed, et al., *Med. Chem.*, **17**(1), 85 – 96 (2021); doi: 10.2174 / 1573406416666200402151705
6. R. Gali, J. Banothu, M. Porika, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 4239 – 4242 (2014); doi: 10.1016 / j.bmcl.2014.07.030
7. S. S. Saleh, S. Sh. Al-Salihi, I. A. Mohammed, *Energy Procedia*, **157**, 296 – 306 (2019); doi: 10.1016 / j.egypro.2018.11.194
8. K. U. Sadek, R. A. Mekheimer, M. Abd-Elmonem, et al., *J. Mol. Struct.*, 1286, e135616 (2023); doi: 10.1016 / j.molstruc.2023.135616
9. A. Aljuhani, W. S. El-Sayed, P. K. Sahu, et al., *J. Mol. Liq.*, **249**, 747 – 753 (2018); doi: 10.1016 / j.molliq.2017.11.108
10. M. M. Santos, C. Alves, J. Silva, et al., *Pharmaceutics*, **12**(8), 694 (2020); doi: 10.3390 / pharmaceutics12080694
11. A. Miskiewicz, P. Ceranowicz, M. Szymczak, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **19**(9), e2779 (2018); doi: 10.3390 / ijms19092779
12. V. Niraimathi, K. B. Durgadevi, *Indo American J. Pharm. Sci.*, **3**(3), 305 – 310 (2016).
13. M. A. Qadir, M. Ahmed, M. Iqbal, *BioMed. Res. Int.*, Article ID 938486 (2015); doi: 10.1155 / 2015 / 938486
14. P. Borrego-Muñoz, F. Ospina, and D. A. Quiroga, *Molecules*, **26**, 3997 (2021); doi: 10.3390 / molecules26133997
15. А. Н. Тевяшова, К. С. Шаповалова, *Хим.-фарм. журн.*, **55**(9), 7-23 (2021); *Pharm. Chem. J.*, **55**, 860 – 875 (2021); doi: 10.1007 / s11094-021-02510-0
16. S. I. Alaqeel, A. I. Almansour, N. Arumugamb, et al., *J. Infect. Public Health*, **14**, 1870 – 1874 (2021); doi: 10.1016 / j.jiph.2021.10.023
17. N. Majed, R. Majid, R. Majed, *J. Pharm. Sci. & Res.*, **10**(11), 2964 – 2968 (2018).
18. D. A. Argunov, A. S. Trostianetskaia, V. B. Krylov, et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **26**, 4226 – 4232 (2019); doi: 10.1002 / ejoc.201900389
19. K. R. Amperayani, K. N. Kumar, U. D. Parimi, *Res. Chem. Intermed.*, **44**, 3549 – 3564 (2018); doi: 10.1007 / s11164-018-3324-1
20. D. K. Katariya, A. K. Vyas, P. Bhandari, et al., *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **50**, 1573 – 1582 (2024); doi: 10.1134 / S1068162024040289
21. A. Legru, F. Verdirosa, J.-F. Hernandez, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **15**(226), 113873 (2021); doi: 10.1016 / j.ejmech.2021.113873
22. A. Shaik, A. T. Rao, D. V. Venkatarao, et al., *Russ. J. Org. Chem.*, **56**, 2179 – 2186 (2020); doi: 10.1016 / j.ejmech.2021.113873
23. R. J. Nahi, A. S. Razzaq, *Sys. Rev. Pharm.*, **12**(1), 195 – 200 (2021); doi: 10.31838 / srp. 2021.1.31
24. K. Kushwaha, N. Kaushik, Lata, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 1795 – 1801 (2014); doi: 10.1016 / j.bmcl.2014.02.027
25. M. Hussain, T. Qadri, Z. Hussain, et al., *Heliyon*, **5**, e02812 (2019); doi: 10.1016 / j.heliyon.2019.e02812
26. A. S. Hassan, A. S. Hame, *Res. J. Biotech.*, **14**(1), 109 – 118 (2019).
27. T. Khan, K. Sankhe, V. Suvarna, et al., *Biomed. Pharmacother.*, **103**, 923 – 938 (2018); doi: 10.1016 / j.biopha.2018.04.021
28. S. M. H. Sanad, A. A. M. Ahmed, A. E. M. Mekky, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **353**(4), e1900309 (2020); doi: 10.1002 / ardp. 201900309
29. K. F. da Cunha, M. de Oliveira Garcia, S. O. Allend, et al., *Braz. J. Microbiol.*, **54**, 2587 – 2595 (2023); doi: 10.1007 / s42770-023-01110-2
30. V. Asati, N. K. Sahu, A. Rathore, et al., *Arab. J. Chem.*, **8**, 495 – 499 (2015); doi: 10.1016 / j.arabjc.2011.01.036
31. S. Maddila, S. Gorle, N. Seshadri, et al., *Arab. J. Chem.*, **9**, 681 – 687 (2016); doi: 10.1016 / j.arabjc.2013.04.003
32. I. Althagafi, N. El-Metwaly, T. A. Farghaly, *Molecules*, **24**, 1741 (2019); doi: 10.3390 / molecules24091741
33. V. R. Mishra, Ch. W. Ghanavatkar, S. N. Mali, et al., *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **38**(6), 1772 – 1785 (2019); doi: 10.1080 / 07391102.2019.1621213
34. R. M. Mhaibes, R. K. Khudhur, M. A. Ramadhan, et al., *Casp. J. Envir. Sci.*, **22**(1), 155 – 160 (2023); doi: 10.22124 / CJES. 2023.7238
35. J. Zhuang, S. Ma, *ChemMedChem*, **15**(20), 1875 – 1886 (2020); doi: 10.1002 / cmdc.202000378
36. K. Ahmed, M. I. Choudhary, R. Sh. Z. Saleem, *Eur. J. Med. Chem.*, **259**, e115701 (2023); doi: 10.1016 / j.ejmech.2023.115701
37. R. N. Atiya, N. A. Salih, and R. W. Adam, *Int. J. Drug Deliv. Technol.*, **12**(1), 174 – 179 (2022).
38. M. Aatif, M. A. Raza, Kh. Javed, et al., *Antibiotics*, **11**, 1750 – 1774 (2022); doi: 10.3390 / antibiotics11121750
39. A. A. Zwain, I. Ahmad, R. Kh. J. Ali, et al., *Sec. Biomaterials and Bio-Inspired Materials*, **10** (2023); doi: 10.3389 / fmat.2023.1196583
40. L. A. Mohammed, M. A. Farhan, S. A. Dadoosh, et al., *SynOpen*, **7**, 652 – 673 (2023); doi: 10.1055 / a-2155-9125
41. K. R. Al-Jorani, A. J. Kh. Atia, S. J. Lafta, et al., *J. Pharm. Sci. & Res.*, **11**(4), 1195 – 1203 (2019).
42. Sh. M. H. Sanad, A. A. M. Ahmed, A. E. M. Mekky, *J. Heterocycl. Chem.*, **57**(2), 590 – 605 (2020); doi: 10.1002 / jhet.3789
43. S. A. Hameed, H. H. Ibraheem, *ANJS*, **23**(1), 1 – 6 (2020); doi: 10.22401 / ANJS. 23.1.01
44. F. Ghazal, S. Farooq, A. Wahab, et al., *Future Microbiol.*, **17**(11), 843 – 859 (2022); doi: 10.2217 / fmb-2021-0111
45. А. А. Цибилова, А. Л. Ясенявская, И. Н. Тюренков и др., *Сиб. журн. клин. и эксперим. мед.*, **38**(1), 175 – 180 (2023); doi: 10.29001 / 2073-8552-2023-38-1-175-180
46. S. Sathiya, B. S. Krishnamoorthy, S. Meenachy, R. Ravikumar, *Asian J. Pharm. Clinic. Res.*, **15**(9), 94 – 97 (2022); doi: 10.22159 / ajpcr.2022.v15i9.45089
47. M. A. Pradeep, N. R. Kumar, D. K. Swaroop, et al., *ChemistrySelect.*, **4**, 138 – 144 (2019); doi: 10.1002 / slct.201803078
48. S. N. Mali, A. Anand, M. E. A. Zaki, et al., *Molecules*, **28**, 2801 – 2815 (2023); doi: 10.3390 / molecules28062801
49. A. M. Looga, P. Ambassa, J. Kamga, et al., *Austin J. Anal. Pharm. Chem.*, **6**(2), 1116 – 1120 (2019).
50. Kh. N. U. Basha, Sh. Gnanamani, P. Shanmugam, et al., *J. Heterocycl. Chem.*, **58**, 2000 – 2008 (2021); doi: 10.1002 / jhet.4326
51. M. S. Abdel-Halim, A. M. El-Ganiny, B. Mansour, *BMC Microbiol.*, **24**, 67 (2024); doi: 10.1186 / s12866-024-03214-7
52. S. Kakkar, S. Tahlan, S. M. Lim, et al., *Chem. Cent. J.*, **12**(1), 92 (2018); doi: 10.1186 / s13065-018-0459-5
53. M. M. Farhan, M. H. A. Al-Jumaili, E. A. Bakr, *J. Chem. Res.*, **47**(6), 1 – 6 (2023); doi: 10.1177 / 17475198231218387
54. S. I. Alageel, A. I. Almansour, N. Arumugam, et al., *J. Infect. Public Health*, **14**(12), 1870 – 1874 (2021); doi: 10.1016 / j.jiph.2021.10.023
55. R. Rossi, M. Ciofalo, *Molecules*, **25**(21), 5133 (2010); doi: 10.3390 / molecules25215133

56. A. I. Almansour, N. Arumugam, R. S. Kumar, et al., *J. Infect. Public Health*, **13**(12), 2001–2008 (2020); doi: 10.1016 / j.jiph.2020.09.016
57. I. El. T. El. Sayed, Gh. Fathy, A. A. S. Ahmed, *Biomed. J. Sci. & Tech. Res.*, **23**(4), 17609–17614 (2019); doi: 10.26717 / BJSTR.2019.23.003936
58. H. M. Y. Al-Labban, H. M. Sadiq, A. A. J. Aljanaby, *J. Physics: Conf. Series*, **1294**(4), 052007 (2019); doi: 10.1088 / 1742–6596 / 1294 / 5 / 052007
59. Y. F. Mustafa, *Saudi Pharm. J.*, **26**, 870–875 (2018); doi: 10.1016 / j.jsps.2018.03.010
60. A. R. Bhat, R. S. Dongre, F. A. Almalki, et al., *Bioorg. Chem.*, **106**, 104480 (2021); doi: 10.1016 / j.bioorg.2020.104480
61. R. N. Kumar, G. J. Dev, N. Ravikumar, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **26**(12), 2927–2930 (2016); doi: 10.1016 / j.bmcl.2016.04.038
62. L. Suresh, P. S. V. Kumar, Y. Poornachandra, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 3808–3817 (2016); doi: 10.1016 / j.bmc.2016.06.025
63. K. V. Savateev, E. N. Ulomsky, V. V. Fedotov, et al., *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **43**, 421–428 (2017); doi: 10.1134 / S1068162017040094
64. H. Zafar, A. Ahmad, A. U. Khan, et al., *J. Mol. Struct.*, **1097**, 129–135 (2015); doi: 10.1016 / j.molstruc.2015.04.034
65. S. Alyar, C. Sen, H. Alyar, et al., *J. Mol. Struct.*, **1171**, 214–222 (2018); doi: 10.1016 / j.molstruc.2018.06.004
66. R. Kumar, A. A. Singh, U. Kumar, et al., *J. Mol. Struct.*, **1294**, e136346 (2023); doi: 10.1016 / j.molstruc.2023.136346
67. R. N. Duffin, Ph. C. Andrews, *J. Inorg. Biochem.*, **249**, e112371 (2023); doi: 10.1016 / j.jinorgbio.2023.112371
68. B. B. Beyene, A. M. Mihirteu, M. T. Ayana, et al., *Results Chem.*, **2**, e100073 (2020); doi: 10.1016 / j.rechem.2020.100073
69. A. Abebe, T. Hailemariam, *Bioinorg. Chem. Applic.*, Article ID 3607924 (2016); doi: 10.1155 / 2016 / 3607924
70. A. U. Hassan, S. H. Sumrra, M. A. Raza, et al., *Appl. Organomet. Chem.*, **35**, e6054 (2021); doi: 10.1002 / aoc.6054
71. M. Kaushal, T. S. Lobana, L. Nim, et al., *New J. Chem.*, **43**, 11727–11742 (2019); doi: 10.1039 / C9NJ01459D
72. E. S. Alwan, M. S. Bayoumy, R. M. Mohareb, *Org. Commun.*, **6**(2), 54–74 (2023); doi: 10.25135 / acg.oc.150.2303.2741
73. I. Vianez Peregrino, R. Ferreira Ventura, M. Borghi, et al., *Lett. Appl. Microbiol.*, **73**(2), 139–148 (2021); doi: 10.1111 / lam.13485
74. Sh. M. Morgan, M. A. Diab, A. Z. El-Sonbati, *Appl. Organomet. Chem.*, **32**(4), e4305 (2017); doi: 10.1002 / aoc.4305
75. U. Farooq, T. Ahmad, A. Khan, et al., *Int. J. Nanomed.*, **14**, 3983–3993 (2019); doi: 10.2147 / IJN. S198194
76. G. N. Maity, Sh. R. Ali, S. Mahai, et al., *Sci. J. Microbiol.*, Article ID sjmb-186 (2016); doi: 10.7237 / sjmb / 186
77. J. Charisma, K. Gaurav, *Arch. Microbiol.*, **204**, 719 (2022); doi: 10.1007 / s00203-022-03325-7
78. W. Lou, Sh. Venkataraman, G. Zhong, et al., *Acta Biomaterialia*, **78**, 78–88 (2018); doi: 10.1016 / j.actbio.2018.07.038
79. A. M. Hansen, G. Bonke, W. F. J. Hogendorf, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **168**, 134–145 (2019); doi: 10.1016 / j.ejmech.2019.02.024
80. L. A. C. Branco, P. F. N. Souza, N. A. S. Neto, et al., *Antibiotics*, **11**, 1753–1773 (2022); doi: 10.3390 / antibiotics11121753
81. M. V. Demiankova, F. Giovannercole, M. A. Khomutov, et al., *Molecules*, **28**, 1234–1244 (2023); doi: 10.3390 / molecules28031234
82. C. M. de Souza, Á. P. da Silva, N. G. Oliveira Jr., et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, **43**(4), 335–348 (2022); doi: 10.1016 / j.tips.2021.12.006
83. P. Morici, W. Florio, C. Rizzato, et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **36**, 1739–1748 (2017); doi: 10.1007 / s10096-017-2987-7
84. K. D. Roberts, Y. Zhu, M. A. K. Azad, et al., *Nature Commun.*, **13**, e1625 (2022); doi: 10.1038 / s41467-022-29234-3
85. H. Li, A. M. Nemeth, R. J. Melander, et al., *ACS Infect. Dis.*, **10**(4), 1339–1350 (2024); doi: 10.1021 / acsinfecdis.4c00026
86. S. Durmus, T. Çakir, A. Özgür, R. Guthke, *Front. Microbiol.*, **7**, 21 (2016); doi: 10.3389 / fmicb.2016.00021
87. M. F. Cesur, B. Siraj, R. Uddin, et al., *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **9**, 447 (2020); doi: 10.3389 / fmicb.2019.00447
88. P. I. P. Ramos, D. Fernández Do Porto, E. Lanzarotti, et al., *Sci. Rep.*, **8**, 1–19 (2018); doi: 10.1038 / s41598-018-28916-7
89. C. J. Norsigian, H. Attia, R. Szubin, et al., *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **9**, 161 (2019); doi: 10.3389 / fmicb.2019.00161
90. D. Th. Kumar, P. Lavanya, C. G. P. Doss, et al., *J. Cell. Biochem.*, **118**, 4088–4094 (2017); doi: 10.1002 / jcb.26064
91. L. Cordeiro, H. Diniz-Neto, P. Figueiredo, et al., *Molecules*, **25**(17), 3959–3977 (2020); doi: 10.3390 / molecules25173959
92. A. Dandia, Sh. Khan, P. Soni, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**(13), 2873–2880 (2017); doi: 10.1016 / j.bmcl.2017.04.083
93. S. Tahir, T. Mahmood, F. Dastgir, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **166**, 224–231 (2019); doi: 10.1016 / j.ejmech.2019.01.062
94. L.-L. Wang, N. Battini, R. R. Yadav, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **167**, 105–123 (2019); doi: 10.1016 / j.ejmech.2019.01.072
95. A. Siddiq, M. Zubair, M. Bilal, et al., *Pharmaceuticals*, **15**, 841–854 (2022); doi: 10.3390 / ph15070841
96. C. M. de Souza, Á. P. da Silva, N. G. Oliveira Jr., et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, **43**(4), 335–348 (2022); doi: 10.1016 / j.tips.2021.12.006
97. J. T. P. Matshwele, M. Jongman, T. B. Demissie, et al., *Chem. Africa*, **6**, 2725–2735 (2023); doi: 10.1007 / s42250-023-00662-y

Поступила 04.07.24

MODERN DIRECTIONS IN THE SEARCH OF DRUGS IN RELATION TO *Klebsiella pneumoniae* (A REVIEW)

N. N. Stepkina^{1,*}, A. V. Velikorodov^{1,2}, M. A. Samotruva², and V. Yu. Kotova²

¹ Tatishchev Astrakhan State University, Astrakhan, 414056 Russia

² Astrakhan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, 414000 Russia

* e-mail: nn_step@mail.ru

The emergence and spread of resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* leads to a decrease in the effectiveness of antibiotics currently used in therapeutic practice. The search for new drugs against this dangerous pathogen is conducted in several directions, including targeted synthesis of new substances with anti-Klebsiella activity, search for new targets for the action of potential drugs, including on the basis of metabolic modeling on the scale of the *K. pneumoniae* genome, screening for antibiotic resistance, identification of potential virulence factors and a number of other approaches. This review analyzes and summarizes the literature data over the past 10 years on the synthesis and study of potential drugs against *K. pneumoniae* using both an empirical approach and molecular docking.

Keywords: anti-Klebsiella activity; *K. pneumoniae*; resistance; functionally substituted *N,O,S*-containing heterocyclic compounds; complexes of Schiff bases and other organic ligands with metal ions; functionally substituted aromatic compounds; molecular docking.