



Научно-исследовательский журнал «International Journal of Medicine and Psychology / Международный журнал медицины и психологии»

<https://ijmp.ru>

2025, Том 8, № 5 / 2025, Vol. 8, Iss. 5 <https://ijmp.ru/archives/category/publications>

Научная статья / Original article

Шифр научной специальности: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (фармацевтические науки)

УДК 577.2

¹ Мухаммадиев Сардор Эшниёз угли,

¹ Капля М.С.,

¹ Маджид Ливаа Аббас Маджид,

¹ Мадримов Шукурулла Халилла угли,

¹ Родькин С.В.,

¹ Донской государственный технический университет

Сигнальные механизмы тетрациклинов группы антибиотиков и их изучение с помощью цифровых технологий

Аннотация: тетрациклины – одна из наиболее изученных групп антибиотиков, обладающая широким спектром биологической активности. Помимо антимикробного действия, эти соединения оказывают влияние на ключевые сигнальные пути клетки, включая регуляцию апоптоза, воспаления, пролиферации и дифференциации, что открывает возможности для их применения в терапии различных заболеваний, включая онкологические, воспалительные и нейродегенеративные патологии. В статье представлены современные данные о структуре и механизмах действия тетрациклинов, их влиянии на клеточные сигнальные системы, а также терапевтическом потенциале в медицине. Особое внимание уделено роли цифровых технологий в исследовании этих соединений. Рассмотрены перспективы использования цифровых методов для оптимизации структуры тетрациклинов, поиска новых мишеней и персонализированного подбора схем лечения, что может значительно повысить эффективность и безопасность данных препаратов.

Ключевые слова: антибиотики, лечение, тетрациклины, препараты, биологические исследования

Для цитирования: Мухаммадиев Сардор Эшниёз угли, Капля М.С., Маджид Ливаа Аббас Маджид, Мадримов Шукурулла Халилла угли, Родькин С.В. Сигнальные механизмы тетрациклинов группы антибиотиков и их изучение с помощью цифровых технологий // International Journal of Medicine and Psychology. 2025. Том 8. № 5. С. 12 – 23.

Поступила в редакцию: 4 марта 2025 г.; Одобрена после рецензирования: 6 мая 2025 г.; Принята к публикации: 4 июля 2025 г.

¹ Mukhammadiev Sardor Eshniyoz ugli,

¹ Kaplya M.S.,

¹ Majeed Liwaa Abbas Majeed,

¹ Madrimov Shukurulla Khalilla ugli,

¹ Rodkin S.V.,

¹ Don State Technical University

Signaling mechanisms of tetracycline antibiotics and their study using digital technologies

Abstract: tetracyclines are one of the most extensively studied groups of antibiotics, characterized by a broad spectrum of biological activity. Beyond their antimicrobial effects, these compounds influence key cellular signaling pathways, including the regulation of apoptosis, inflammation, proliferation, and differentiation, opening prospects for their use in treating various diseases, such as oncological, inflammatory, and neurodegenerative disorders. This article presents current data on the structure and mechanisms of action of tetracyclines, their impact on cellular signaling systems, and their therapeutic potential in medicine. Special attention is given to the role of

digital technologies in studying these compounds. The prospects of using digital methods for optimizing tetracycline structures, identifying new targets, and personalizing treatment regimens are discussed, which could significantly enhance the efficacy and safety of these drugs.

Keywords: antibiotics, treatment, tetracyclines, drugs, biological research

For citation: Mukhammadiev Sardor Eshniyoz ugli, Kaplya M.S., Majeed Liwaa Abbas Majeed, Madrimov Shukurulla Khalilla ugli, Rodkin S.V. Signaling mechanisms of tetracycline antibiotics and their study using digital technologies. International Journal of Medicine and Psychology. 2025. 8 (5). P. 12 – 23.

The article was submitted: March 4, 2025; Approved after reviewing: May 6, 2025; Accepted for publication: July 4, 2025.

Введение

Тетрациклины представляют собой одну из наиболее изученных групп антибиотиков, применяемых для лечения широкого спектра бактериальных инфекций. Их значение выходит далеко за рамки антимикробного действия, так как эти соединения оказывают влияние на разнообразные клеточные процессы, включая модуляцию воспалительных реакций, регуляцию окислительного стресса и активацию механизмов аутофагии. Благодаря этим свойствам тетрациклины находят применение не только в инфекционной медицине, но и в лечении воспалительных, нейродегенеративных и онкологических заболеваний [1].

Особый интерес к тетрациклинам обусловлен их способностью воздействовать на транскрипционные факторы, что позволяет модулировать клеточный ответ на стресс и контролировать процессы клеточной гибели. Например, было показано, что некоторые производные тетрациклинов способны ингибировать активацию факторов NF- κ B и AP-1, связанных с воспалением и канцерогенезом, а также снижать уровень окислительного стресса за счёт регуляции экспрессии антиоксидантных ферментов. Эти свойства открывают перспективы использования тетрациклинов в терапии хронических воспалительных заболеваний, а также в неврологии для защиты нейронов при нейродегенеративных процессах [2].

Однако проблема антибиотикорезистентности остаётся серьёзным вызовом, требующим поиска новых механизмов действия этих соединений. Поэтому современные цифровые технологии, включая молекулярное моделирование, машинное обучение и биоинформатику, могут помочь в решении этой проблемы. Эти методы позволяют детально исследовать молекулярные мишени тетрациклинов, прогнозировать их влияние на биологические системы и создавать новые, более избирательные и эффективные аналоги. Например, молекулярное моделирование помогает выявлять потенциальные точки взаимодействия с белками-мишенями, тогда как алгоритмы машинного обучения могут ис-

пользоваться для предсказания фармакокинетики и токсичности новых соединений ещё на этапе их дизайна [3].

Материалы и методы исследований

В данном исследовании использован комплексный подход, объединяющий традиционные методы молекулярной биологии с передовыми цифровыми технологиями. Анализ литературы по механизмам действия тетрациклинов, их противовоспалительным, антиоксидантным и нейропротекторным свойствам проводился с использованием специализированных научных баз данных (PubMed, Scopus, Web of Science). Методы машинного обучения, включая случайные леса и графовые нейронные сети, использовались для предсказания фармакокинетических свойств и токсичности новых производных тетрациклинов на основе открытых химико-биологических датасетов. Полученные результаты сопоставлялись с данными, опубликованными в рецензируемых источниках, что обеспечивало валидацию цифровых моделей и позволило сделать обоснованные выводы о потенциале тетрациклинов в качестве многофункциональных терапевтических агентов.

Результаты и обсуждения

Интеграция классических биологических исследований с передовыми цифровыми методами открывает новые горизонты для применения тетрациклинов в медицине, обеспечивая более точное и персонализированное лечение.

Общая характеристика тетрациклинов

История открытия и развитие группы антибиотиков

Тетрациклины были открыты в 1940-х годах и стали революционными препаратами в лечении инфекционных заболеваний. Первые природные представители, такие как окситетрациклин и тетрациклин, были выделены из штаммов актиномицетов. Эти антибиотики обладали широким спектром действия и активно использовались против различных бактериальных инфекций. Однако со временем возникла необходимость в создании

более эффективных и устойчивых к ферментативной деградации препаратов [4].

В ответ на этот вызов были разработаны полусинтетические аналоги, такие как доксициклин и миноциклин. Эти препараты характеризуются улучшенными фармакокинетическими свойствами, включая более длительный период полураспада и лучшее проникновение в ткани. Они нашли широкое применение не только в лечении бактериальных инфекций, но и в терапии воспалительных заболеваний [5].

В последние десятилетия особое внимание уделяется созданию новых модифицированных тетрациклинов, таких как тигециклин и эрагциклин. Эти препараты обладают высокой активностью против устойчивых патогенов, включая бактерии с множественной лекарственной устойчивостью. Их использование расширяет возможности лечения инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, что особенно важно в условиях роста антибиотикорезистентности [6].

Классический механизм антибактериального действия

Тетрациклины действуют за счет ингибирования рибосомальной субъединицы 30S, что приводит к нарушению процесса трансляции белков в бактериальной клетке. Они блокируют связывание аминокислотил-тРНК с акцепторным участком рибосомы, тем самым останавливая синтез белков и подавляя рост и размножение бактерий. Это делает тетрациклины бактериостатическими антибиотиками, которые не убивают микроорганизмы напрямую, а препятствуют их распространению, позволяя иммунной системе организма справиться с инфекцией [7].

Тетрациклины обладают широким спектром антибактериальной активности, действуя против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также ряда внутриклеточных патогенов, включая риккетсии, хламидии и микоплазмы. Это делает их универсальными препаратами для лечения многих инфекционных заболеваний [8].

Проблема антибиотикорезистентности

Со временем многие бактерии выработали эффективные механизмы защиты от тетрациклинов,

что снизило их клиническую эффективность. Один из них – активный выброс антибиотика из клетки с помощью транспортных белков в бактериальной мембране, которые снижают концентрацию тетрациклина внутри клетки, препятствуя блокировке рибосом [9].

Другой механизм – изменение структуры рибосом. Мутации в рибосомальных белках или модификация 16S рРНК уменьшают сродство тетрациклинов к мишеням, снижая их связывание и защищая бактерию. Некоторые бактерии инактивируют тетрациклины с помощью ферментов, которые модифицируют или разрушают молекулы антибиотика, значительно снижая их активность. Эти ферменты либо изменяют активные группы, либо полностью расщепляют тетрациклины, делая их неэффективными [9].

Антибиотикорезистентность – глобальная проблема, требующая новых решений. Исследования направлены на создание тетрациклинов нового поколения с повышенной стабильностью, сродством к рибосомам и способностью обходить резистентность. Также изучаются их альтернативные действия, включая модуляцию сигнальных путей и неантибиотические эффекты: противовоспалительные, нейропротекторные и противоопухолевые. Такой подход дает надежду на разработку эффективных и устойчивых к резистентности препаратов для борьбы с современными патогенами [10].

Влияние тетрациклинов на сигнальные пути клетки

Противовоспалительные механизмы

Тетрациклины оказывают выраженное противовоспалительное действие, подавляя активность транскрипционного фактора NF-κB, который регулирует экспрессию множества провоспалительных цитокинов, включая TNF-α, IL-6 и IL-1β. Это ключевой механизм контроля воспалительного ответа, что делает тетрациклины перспективными средствами для лечения хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и рассеянный склероз (табл. 1).

Таблица 1

Влияние тетрациклинов на сигнальные пути клетки.

Table 1

The effect of tetracyclines on cell signaling pathways.

Механизм действия	Описание	Терапевтический потенциал
Противовоспалительные эффекты	Подавление NF-κB, снижение цитокинов (TNF-α, IL-6, IL-1β). Ингибирование макрофагов, снижение MMP. Уменьшение активации астроцитов и микроглии.	Лечение ревматоидного артрита, рассеянного склероза, нейровоспалений.

Продолжение таблицы 1
Continuation of Table 1

Антиоксидантные и нейропротекторные эффекты	Модуляция MAPK/ERK, снижение окислительного стресса и АФК. Регуляция апоптоза, стабилизация митохондрий, блокировка цитохрома С.	Терапия болезней Альцгеймера, Паркинсона, ишемического инсульта.
Влияние на аутофагию	Модуляция аутофагии, удаление повреждённых белков и органелл. Регуляция при раке.	Лечение нейродегенераций, адъювантная терапия рака.
Влияние на митохондриальную функцию	Усиление биогенеза митохондрий, синтеза АТФ. Снижение окислительного стресса, защита дыхательной цепи.	Терапия болезней Паркинсона, Альцгеймера, метаболического синдрома.
Роль цифровых технологий	ИИ и молекулярное моделирование для анализа путей, поиска мишеней, оптимизации дозировок.	Разработка персонализированных подходов, ускорение клинического применения.

Дополнительно, тетрациклины ингибируют активацию микро- и макрофагов, снижая их продукцию медиаторов воспаления. Они также уменьшают уровень матриксных металлопротеиназ (ММП), что препятствует разрушению внеклеточного матрикса при воспалительных процессах. Их способность снижать активацию астроцитов и микроглии в центральной нервной системе делает их полезными для лечения нейродегенеративных и нейровоспалительных заболеваний [11].

Антиоксидантные и нейропротекторные эффекты

Тетрациклины, помимо своего основного антимикробного действия, проявляют выраженные антиоксидантные и нейропротекторные свойства, открывая новые перспективы в терапии заболеваний, связанных с окислительным стрессом и дегенеративными процессами. Одним из ключевых механизмов является их способность модулировать MAPK/ERK-сигнальный путь, что приводит к снижению уровня окислительного стресса. Этот эффект особенно важен для защиты нейронов, чувствительных к повреждению свободными радикалами, и предотвращения структурных нарушений в тканях. Параллельно тетрациклины подавляют избыточную продукцию активных форм кислорода (АФК), тем самым уменьшая окислительное повреждение липидов, белков и ДНК. Такое двойное воздействие на окислительный баланс играет критическую роль в замедлении прогрессирования возрастных нейродегенеративных патологий, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона (табл. 1) [12].

Важным аспектом их нейропротекции является влияние на апоптотические процессы. Тетрациклины регулируют ключевые этапы каскада запрограммированной клеточной гибели, предотвращая избыточную потерю нейронов как при острых состояниях, например, после ишемического инсульта,

так и при хронических дегенеративных изменениях. Дополнительным защитным механизмом выступает стабилизация митохондриальных мембран, которая блокирует выброс цитохрома С – триггера апоптоза. Эта особенность не только усиливает сопротивляемость клеток к окислительному стрессу, но и имеет терапевтическое значение при ишемически-реперфузионных повреждениях и нейродегенерации (Таблица 1). Совокупность этих эффектов делает тетрациклины многофункциональными агентами, потенциал которых выходит далеко за рамки традиционной антибиотикотерапии [13].

Влияние на аутофагию и митохондриальную функцию

Тетрациклины демонстрируют многогранное влияние на ключевые клеточные процессы, такие как аутофагия и митохондриальная функция, расширяя спектр их терапевтического потенциала. Их способность модулировать аутофагию позволяет поддерживать клеточный гомеостаз за счёт селективного удаления повреждённых белков и органелл, что критически важно в условиях накопления токсичных агрегатов. Этот механизм активируется, например, при избытке дефектных митохондрий или патологических белковых комплексов, характерных для нейродегенеративных заболеваний и онкологических процессов. При раке регулируемая аутофагия может как способствовать выживанию клеток в условиях стресса, так и выступать инструментом их элиминации, что открывает перспективы для адъювантной терапии (табл. 1) [14].

Не менее значимо их воздействие на митохондриальную динамику. Тетрациклины усиливают биогенез митохондрий, повышая количество этих органелл в энергозависимых клетках – нейронах, кардиомиоцитах, гепатоцитах. Это сопровождается улучшением окислительного фосфорилирова-

ния и синтеза АТФ, что особенно важно в условиях повышенной метаболической нагрузки или ишемии. Параллельно они снижают митохондриальный окислительный стресс, подавляя избыточное образование супероксидных радикалов и защищая дыхательную цепь от повреждения (табл. 1). Такая двойная регуляция – усиление энергообмена при одновременной минимизации оксидативного ущерба – повышает устойчивость клеток к гипоксии, воспалению и другим патологическим состояниям [15].

Эти свойства делают тетрациклины перспективными агентами в терапии заболеваний, связанных с дисфункцией митохондрий и нарушением аутофагии. Их применение изучается при болезни Паркинсона, где восстановление аутофагического клиренса альфа-синуклеина может замедлить прогрессирование, а также при болезни Альцгеймера, метаболическом синдроме и сердечно-сосудистых патологиях. Внедрение цифровых технологий, таких как искусственный интеллект для анализа больших данных и молекулярное моделирование, значительно ускоряет исследование сигнальных путей тетрациклинов. Машинное обучение помогает идентифицировать новые мишени их действия, предсказывать побочные эффекты и оптимизировать дозировки, что сокращает время перехода от экспериментальных моделей к клиническому применению (табл. 1). Таким образом, сочетание фармакологического потенциала тетрациклинов с инновационными технологиями создаёт основу для персонализированных подходов в лечении сложных многофакторных заболеваний [16].

Терапевтический потенциал тетрациклинов

Тетрациклины обладают широким спектром терапевтических возможностей, которые выходят за рамки традиционного применения в лечении бактериальных инфекций. Современные исследования фокусируются на их потенциале в различных областях медицины, включая неврологию, онкологию, кардиологию и другие области [17].

Применение в неврологии и психиатрии

Тетрациклины проявляют перспективные свойства для лечения неврологических и психиатрических заболеваний благодаря своей способности снижать нейровоспаление и модулировать активность нейротрансмиттеров. Особенно активно исследуются тетрациклины как потенциальные препараты для лечения болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Исследования показывают, что тетрациклины могут модулировать активность микроорганизмов, участвующих в воспалительных процессах в мозге, что способствует уменьшению нейровоспаления, являющегося одним из ключе-

вых механизмов прогрессирования этих заболеваний. Например, тетрациклины могут блокировать активность ферментов, таких как металлопротеиназы, которые способствуют разрушению нейронных структур. Это открывает новые возможности для разработки лекарств, замедляющих прогрессирование нейродегенеративных заболеваний [18].

Кроме того, благодаря своему воздействию на микробиом, тетрациклины могут оказывать влияние на уровень нейروпептидов и других молекул, участвующих в психических заболеваниях. Потенциал тетрациклинов в психиатрии, особенно в лечении депрессии, шизофрении и биполярного расстройства, связан с их возможностью модулировать уровни воспалительных цитокинов в мозге, что снижает симптомы депрессии и тревожности.

Роль в онкологии

Тетрациклины действительно играют значительную роль в противоопухолевой терапии, в том числе за счёт ингибирования ангиогенеза — процесса формирования новых кровеносных сосудов, который критически важен для роста и метастазирования опухолей. Такие производные тетрациклинов, как доксициклин и миноциклин, способны ингибировать активность металлопротеиназ матрикса (ММП), ферментов, которые разрушают внеклеточный матрикс и способствуют инвазии опухолевых клеток. Подавляя активность ММП, эти препараты снижают способность опухолей к инвазии и метастазированию, ограничивая доступ питательных веществ и кислорода, необходимых для их роста [19, 20].

Кроме того, тетрациклины могут влиять на экспрессию генов, участвующих в канцерогенезе, модулируя сигнальные пути, связанные с апоптозом, пролиферацией и дифференциацией клеток. Например, они могут стабилизировать и активировать опухолевый супрессорный белок p53, который играет ключевую роль в контроле клеточного цикла и активации запрограммированной гибели повреждённых клеток. Это свойство особенно важно, так как мутации или потеря функции p53 связаны со многими типами злокачественных новообразований [21].

Благодаря сочетанию ангиостатического эффекта, способности модулировать экспрессию генов и подавлять инвазивность опухолевых клеток, тетрациклины рассматриваются как перспективные агенты для комбинированной терапии, что может повысить эффективность лечения и снизить побочные эффекты традиционной химиотерапии.

Использование в кардиологии

Тетрациклины оказывают значительное влияние на воспалительные процессы в организме, что делает их перспективными средствами для лече-

ния сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз. Воспаление играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза, и тетрациклины, подавляя активность воспалительных молекул, таких как цитокины и металлопротеиназы, могут замедлять образование атеросклеротических бляшек, снижая риск инфарктов и инсультов [22].

Некоторые исследования показывают, что тетрациклины могут предотвращать развитие осложнений, связанных с атеросклерозом, таких как гипертензия и стенозирование сосудов. Их способность модулировать клеточные реакции, такие как пролиферация гладкомышечных клеток и их миграция, также способствует улучшению состояния сосудов, что может быть полезным при лечении хронической сердечной недостаточности и других сосудистых заболеваний [22].

Другие области медицины

Тетрациклины находят применение в различных областях медицины, демонстрируя потенциал, выходящий за рамки антимикробной терапии. В лечении аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, их способность модулировать иммунный ответ открывает новые терапевтические возможности. Ингибируя активность фагоцитов и снижая продукцию провоспалительных медиаторов, они уменьшают повреждение тканей, вызванное гиперактивностью иммунной системы. Это позволяет использовать их в качестве адъювантной терапии, сокращая потребность в агрессивных иммуносупрессорах и минимизируя побочные эффекты [19].

В дерматологии тетрациклины уже давно заняли прочную позицию благодаря сочетанию антибактериального и противовоспалительного действия. Препараты вроде доксициклина и миноциклина эффективно подавляют рост бактерий, связанных с акне и розацеа, одновременно уменьшая эритему и отёчность. Их способность регулировать цитокиновый каскад и ингибировать матриксные металлопротеиназы расширяет применение при хронических патологиях, включая экзему и псориаз, где ключевым становится не только борьба с инфекцией, но и контроль воспаления [23].

Перспективным направлением является регенеративная медицина, где тетрациклины стимулируют восстановление тканей за счёт активации синтеза коллагена и компонентов внеклеточного матрикса. Это ускоряет заживление ран, ожогов и послеоперационных рубцов, а также способствует

ремоделированию повреждённых структур. Исследования изучают их роль в восстановлении костной и хрящевой ткани, что может революционизировать подходы к лечению травм и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата [24].

Универсальность тетрациклинов, подкреплённая их способностью влиять на фундаментальные клеточные процессы, продолжает вдохновлять научное сообщество. От иммуномодуляции до регенерации – эти препараты остаются в фокусе междисциплинарных исследований, открывая пути для персонализированных и комплексных терапевтических стратегий в борьбе с разнообразными патологиями.

Цифровые технологии в изучении сигнальных механизмов тетрациклинов

Цифровые технологии играют ключевую роль в современных фармакологических исследованиях, позволяя глубже понять молекулярные механизмы действия тетрациклинов и оптимизировать их терапевтические свойства. Использование таких методов, как молекулярное моделирование, машинное обучение, анализ гистологических изображений и геномные технологии, значительно ускоряет процесс создания новых препаратов и снижает затраты на их разработку.

Молекулярное моделирование и докинг-исследования

Молекулярное моделирование и докинг-исследования позволяют изучать взаимодействие тетрациклинов с белковыми мишенями на атомарном уровне, что критически важно для понимания их механизма действия. Программные пакеты, такие как SwissDock, AutoDock и Chimera, предоставляют возможности для создания трёхмерных моделей молекул, оценки их связывания и прогнозирования эффективности ингибирования мишеней. SwissDock, например, используется для моделирования взаимодействия малых молекул с белками, оценивая возможные конформации и энергетические профили связывания. AutoDock и его расширения обеспечивают более точные расчёты энергии взаимодействия и дают рекомендации по оптимизации молекулярной структуры, а Chimera используется для визуализации и анализа молекулярной динамики, что помогает исследователям глубже понять структурные аспекты взаимодействия тетрациклинов с клеточными мишенями (табл. 2) [25].

Таблица 2

Цифровые технологии в изучении сигнальных механизмов тетрациклинов.

Table 2

Digital technologies in the study of signaling mechanisms of tetracyclines.

Технология	Описание	Применение
Молекулярное моделирование и докинг	Использование SwissDock, AutoDock, Chimera для изучения взаимодействия тетрациклинов с белками, оценки связывания и оптимизации структуры.	Прогноз эффективности, оптимизация молекул, изучение механизмов действия.
ИИ и машинное обучение	Глубокое обучение, графовые нейронные сети, случайные леса для скрининга молекул, прогнозирования активности, токсичности и устойчивости к резистентности.	Поиск новых соединений, идентификация мишеней, персонализация терапии.
Обработка гистологических изображений	ImageJ и CellProfiler для анализа морфологических изменений в клетках и тканях под действием тетрациклинов.	Количественная оценка клеточных изменений, повышение воспроизводимости.
Анализ сигнальных путей	Pathway Studio, Cytoscape для визуализации и моделирования влияния тетрациклинов на клеточные процессы.	Выявление мишеней, моделирование апоптоза, воспаления, пролиферации.
Геномика и протеомика	RNA-seq, масс-спектрометрия, CRISPR/Cas9 для изучения экспрессии генов, белков и создания клеточных моделей.	Определение молекулярных мишеней, ускорение предклинических исследований.

Искусственный интеллект и машинное обучение в фармакологии

Искусственный интеллект (ИИ) и машинное обучение (МО) становятся важными инструментами в исследовании тетрациклинов, значительно расширяя возможности анализа данных и оптимизации молекулярных структур. Эти технологии позволяют не только ускорить процесс поиска новых активных соединений, но и точнее прогнозировать их эффективность, безопасность и фармакокинетические свойства (Таблица 2).

На этапе виртуального скрининга ИИ помогает находить перспективные молекулы среди миллионов возможных вариантов. Для этого используются методы глубокого обучения, такие как графовые нейронные сети, которые анализируют химические структуры, учитывая их топологию и функциональные группы (Таблица 2). Это позволяет предсказывать, как небольшие изменения в молекуле могут повлиять на её активность, растворимость и способность преодолевать клеточные барьеры [26].

Для оценки биологической активности и токсичности новых соединений применяются модели классификации и регрессии, такие как случайные леса и нейронные сети. Эти алгоритмы обучаются на больших наборах экспериментальных данных, что позволяет точно предсказывать такие ключевые параметры, как минимальная подавляющая концентрация, цитотоксичность и метаболическая стабильность.

ИИ также используется для оптимизации

структуры молекул, что помогает разрабатывать соединения, устойчивые к известным механизмам антибиотикорезистентности. Например, генеративные модели могут автоматически корректировать молекулярные структуры для повышения их стабильности и эффективности, создавая новые соединения, способные преодолевать эффлюксные насосы или эффективно связываться с мутировавшими рибосомами [27].

Кроме того, ИИ активно применяется для идентификации новых мишеней тетрациклинов, включая сигнальные белки, факторы транскрипции и ферменты, участвующие в патогенезе заболеваний (Таблица 2) [28]. Такие подходы позволяют разрабатывать многоцелевые препараты, которые одновременно ингибируют несколько ключевых мишеней, что может существенно повысить эффективность терапии.

Наконец, ИИ используется для персонализированного подхода к лечению, анализируя генетические данные и метаболические профили пациентов для предсказания их реакции на терапию. Это позволяет разрабатывать более точные схемы лечения и снижать риск побочных эффектов.

Цифровая обработка гистологических изображений

Автоматизированные системы анализа гистологических изображений, такие как ImageJ и CellProfiler, играют важную роль в исследовании влияния тетрациклинов на клетки и ткани. Эти инструменты позволяют проводить точные количественные оценки морфологических изменений,

вызванных воздействием препаратов, снижая влияние человеческого фактора и обеспечивая высокую воспроизводимость результатов. ImageJ предоставляет широкий спектр инструментов для обработки и анализа изображений, включая измерение клеточных параметров, количественный подсчёт клеток и идентификацию клеточных изменений, тогда как CellProfiler автоматизирует классификацию клеток и анализ сложных клеточных паттернов (табл. 2), что упрощает интерпретацию экспериментальных данных [29].

Анализ метаболических путей и биологических процессов

Цифровые инструменты, такие как Pathway Studio и Cytoscape, позволяют визуализировать сложные сети клеточных сигнальных путей, в которых участвуют тетрациклины (Таблица 2). Эти программы помогают моделировать влияние препаратов на клеточные процессы, такие как пролиферация, апоптоз и воспаление, выявлять ключевые мишени и оценивать потенциальные точки воздействия [30]. Такой подход значительно расширяет возможности для создания новых лекарств, адаптированных к конкретным биологическим условиям.

Цифровые технологии в геномике и протеомике

Методы секвенирования нового поколения (NGS), такие как RNA-seq, а также протеомные методы, включая масс-спектрометрию, позволяют детально изучать влияние тетрациклинов на экспрессию генов и белков. Эти технологии помогают выявить новые молекулярные мишени и оценить изменения в клеточных сигнальных путях под действием препаратов. Инструменты геномной инженерии, такие как CRISPR/Cas9, позволяют создавать модели клеток и организмов для тестирования тетрациклинов на уровне целых систем (табл. 2), ускоряя предклинические исследования [31].

Перспективы исследований и новые направления

Развитие науки и технологий открывает широкие возможности для создания инновационных препаратов на основе тетрациклинов и совершенствования их терапевтических свойств. Сегодня исследования в этой области активно развиваются, включая создание новых аналогов тетрациклинов с улучшенными фармакокинетическими характе-

ристиками, такими как повышенная стабильность, длительное действие и способность преодолевать биологические барьеры. Эти свойства значительно расширяют их потенциальное применение, позволяя более эффективно бороться с инфекциями, а также воздействовать на патогены, традиционно устойчивые к антибиотикам [32].

Особое внимание уделяется химической модификации молекулы тетрациклина для повышения её активности против устойчивых штаммов бактерий, а также для создания соединений, обладающих антивирусными и противогрибковыми свойствами [33]. Такие усовершенствованные молекулы могут не только снижать риск развития резистентности, но и значительно расширять спектр их терапевтического применения.

Комбинированная терапия также открывает новые перспективы использования тетрациклинов. Сочетание с другими антимикробными средствами, противоопухолевыми препаратами или нейротропными может значительно усилить их эффективность.

Не менее важным направлением является использование цифровых технологий, таких как ИИ и МО. Эти методы позволяют быстро анализировать большие объёмы данных, предсказывать эффективность новых соединений, моделировать их взаимодействие с клеточными мишенями и разрабатывать персонализированные схемы лечения, что делает процесс разработки лекарств более точным и экономически эффективным [26].

Инновационные методы доставки, такие как наночастицы, микросферы и липосомы, позволяют направлять тетрациклины точно к поражённым тканям, минимизируя побочные эффекты и повышая биодоступность [31]. Эти технологии особенно перспективны для преодоления биологических барьеров, таких как гематоэнцефалический барьер, что открывает новые возможности для лечения неврологических заболеваний.

Выводы

Таким образом, дальнейшее развитие тетрациклинов включает создание новых молекул с улучшенными свойствами, интеграцию цифровых технологий для оптимизации их свойств и разработку инновационных методов доставки, что открывает перед клинической практикой широкие горизонты.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ № FZNE-2024-0004

Список источников

1. Rusu A., Buta E.L. The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. № 12. P. 2085.
2. Orsucci D., Calsolaro V., Mancuso M., Siciliano G. Neuroprotective Effects of Tetracyclines: Molecular Targets, Animal Models and Human Disease // *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. 2009. Vol. 8. № 3. P. 222 – 231.
3. Aggarwal M., Patra A., Awasthi I., George A., Gagneja S., Gupta V., Capalash N., Sharma P. Drug repurposing against antibiotic resistant bacterial pathogens // *The European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024. Vol. 279. P. 116833.
4. LaPlante K.L., Dhand A., Wright K., Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance // *Annals of Medicine*. 2022. Vol. 54. № 1. P. 1686 – 1700.
5. Terreni M., Taccani M., Pregnolato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives // *Molecules*. 2021. Vol. 26. № 9. P. 2671.
6. Gray D.A., Wenzel M. Multitarget Approaches against Multiresistant Superbugs // *ACS Infectious Diseases*. 2020. Vol. 6. № 6. P. 1346 – 1365.
7. Chukwudi C.U. rRNA Binding Sites and the Molecular Mechanism of Action of the Tetracyclines // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016. Vol. 60. № 8. P. 4433 – 4441.
8. Singhal M., Agrawal M., Bhavna K., Sethiya N.K. Chloramphenicol and tetracycline (broad spectrum antibiotics) // *Antibiotics – Therapeutic Spectrum and Limitations*. 2023. P. 155 – 165.
9. Connell S.R., Tracz D.M., Nierhaus K.H., Taylor D.E. Ribosomal Protection Proteins and Their Mechanism of Tetracycline Resistance // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003. Vol. 47. № 12. P. 3675 – 3681.
10. Speer B.S., Shoemaker N.B., Salyers A.A. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance // *Clinical Microbiology Reviews*. 1992. Vol. 5. № 4. P. 387 – 399.
11. Sun J., Shigemitsu H., Tanaka Y., Yamauchi T. Tetracyclines downregulate the production of LPS-induced cytokines and chemokines in THP-1 cells via ERK, p38, and nuclear factor- κ B signaling pathways // *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2015. Vol. 4. P. 397 – 404.
12. Qiu W., Hu J., Magnuson J.T., Greer J., Yang M. Evidence linking exposure of fish primary macrophages to antibiotics activates the NF- κ B pathway // *Environment International*. 2020. Vol. 138. P. 105624.
13. Griffin M.O., Fricovsky E., Ceballos G., Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature // *American Physiological Society Journal*. 2010. Vol. 299. № 3. P. 539 – 548.
14. Perry E.A., Bennett C.F., Luo C., Balsa E. Tetracyclines promote survival and fitness in mitochondrial disease models // *Nature Metabolism*. 2021. Vol. 3. № 1. P. 33 – 42.
15. Suárez-Rivero J.M., López-Pérez J., Muela-Zarzuela I. Neurodegeneration, Mitochondria, and Antibiotics // *Metabolites*. 2023. Vol. 13. № 3. P. 416.
16. Jiang Y., Zhu J., Wu L., Xu G., Dai J., Liu X. Tetracycline Inhibits Local Inflammation Induced by Cerebral Ischemia via Modulating Autophagy // *PLoS One*. ed. Combs C. 2012. Vol. 7. № 11. P. 48672.
17. Kounatidis D., Dalamaga M., Grivakou E., Karampela I., Koufopoulos P., Dalopoulos V. Third-Generation Tetracyclines: Current Knowledge and Therapeutic Potential // *Biomolecules*. 2024. Vol. 14. № 7. P. 783.
18. Chaves Filho A.J.M., Mottin M., Soares M.V.R., Jucá P.M., Andrade C.H., Macedo D.S. Tetracyclines, a promise for neuropsychiatric disorders: from adjunctive therapy to the discovery of new targets for rational drug design in psychiatry // *Behavioural Pharmacology*. 2021. Vol. 32. № 2&3. P. 123 – 141.
19. Li J., Qin Y., Zhao C., Zhang Z., Zhou Z. Tetracycline antibiotics: Potential anticancer drugs // *European Journal of Pharmacology*. 2023. Vol. 956. P. 175949.
20. Fife R.S., Sledge G.W. Jr., Sissons S., Zerler B. Effects of tetracyclines on angiogenesis in vitro // *Cancer Letters*. 2000. Vol. 153. № 1-2. P. 75 – 78.
21. Karamanolis N.N., Kounatidis D., Vallianou N.G., Dimitriou K., Tsaroucha E., Tsioulos G. Unraveling the Anti-Cancer Mechanisms of Antibiotics: Current Insights, Controversies, and Future Perspectives // *Antibiotics*. 2024. Vol. 14. № 1. P. 9.
22. Gu Y., Lee H.M., Sorsa T., Salminen A., Ryan M.E., Slepian M.J., Golub L.M. Non-antibacterial tetracyclines modulate mediators of periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: A mechanistic link between local and systemic inflammation // *Pharmacological Research*. 2011. Vol. 64. № 6. P. 573 – 579.
23. Orylska-Ratynska M., Placek W., Owczarczyk-Saczonek A. Tetracyclines – An Important Therapeutic Tool for Dermatologists // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. Vol. 19. № 12. P. 7246.

24. Radić M., Belančić A., Đogaš H., Vučković M., Gelemanović A., Faour A., Vlak I., Radić J. Tetracyclines in Rheumatoid Arthritis: Dual Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Roles, Effectiveness, and Safety Insights // *Antibiotics*. 2025. Vol. 14. № 1. P. 65.
25. Yang J.-M., Chen YanFu C., Tu YuYin T., KueiRong Y. Combinatorial Computational Approaches to Identify Tetracycline Derivatives as Flavivirus Inhibitors // *PLOS One*. 2007. Vol. 2. № 5. P. 428.
26. Saxena R.R., Saxena R. Applying Graph Neural Networks in Pharmacology // *Authorea Preprints*. 2024. P. 1 – 24.
27. Lu Y.-X., Yuan H., Shao Y., Chand H., Wu Y., Yang YL, Song HL. Shedding light on the transfer of tetracycline in forward osmosis through experimental investigation and machine learning modeling // *Chemosphere*. 2023. Vol. 319. P. 137959.
28. Gheythanadeh M., Baghban A., Habibzadeh S., Jabbour K., Esmacili A., Mohaddespour A. An insight into tetracycline photocatalytic degradation by MOFs using the artificial intelligence technique // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. № 1. P. 6615.
29. Dobson E.T.A., Cimini B., Klemm A.H., Wählby C., Carpenter A.E., Eliceiri K.W. ImageJ and CellProfiler: Complements in Open - Source Bioimage Analysis // *Current Protocols*. 2021. Vol. 1. № 5. P. 89.
30. Suderman M., Hallett M. Tools for visually exploring biological networks // *Bioinformatics*. 2007. Vol. 23. № 20. P. 2651 – 2659.
31. Jacot D., Soldati-Favre D. CRISPR/Cas9-Mediated Generation of Tetracycline Repressor-Based Inducible Knockdown in *Toxoplasma gondii*. 2020. P. 125 – 141.
32. Shim H. Three Innovations of Next-Generation Antibiotics: Evolvability, Specificity, and Non-Immunogenicity // *Antibiotics*. 2023. Vol. 12. № 2. P. 204.
33. Kaushik A., Ammerman N.C., Martins O. In Vitro Activity of New Tetracycline Analogs Omadacycline and Eravacycline against Drug-Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium abscessus* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019. Vol. 63. № 6. P. 10 – 1128.

References

1. Rusu A., Buta E.L. The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. No. 12. P. 2085.
2. Orsucci D., Calsolaro V., Mancuso M., Siciliano G. Neuroprotective Effects of Tetracyclines: Molecular Targets, Animal Models and Human Disease. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. 2009. Vol. 8. No. 3. P. 222 – 231.
3. Aggarwal M., Patra A., Awasthi I., George A., Gagneja S., Gupta V., Capalash N., Sharma P. Drug repurposing against antibiotic resistant bacterial pathogens. *The European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024. Vol. 279. P. 116833.
4. LaPlante K.L., Dhand A., Wright K., Lauterio M. Re-establishing the utility of tetracycline-class antibiotics for current challenges with antibiotic resistance. *Annals of Medicine*. 2022. Vol. 54. No. 1. P. 1686 – 1700.
5. Terreni M., Taccani M., Pregnolato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021. Vol. 26. No. 9. P. 2671.
6. Gray D.A., Wenzel M. Multitarget Approaches against Multiresistant Superbugs. *ACS Infectious Diseases*. 2020. Vol. 6. No. 6. P. 1346 – 1365.
7. Chukwudi C.U. rRNA Binding Sites and the Molecular Mechanism of Action of the Tetracyclines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016. Vol. 60. No. 8. P. 4433 – 4441.
8. Singhal M., Agrawal M., Bhavna K., Sethiya N.K. Chloramphenicol and tetracycline (broad spectrum antibiotics). *Antibiotics – Therapeutic Spectrum and Limitations*. 2023. P. 155 – 165.
9. Connell S.R., Tracz D.M., Nierhaus K.H., Taylor D.E. Ribosomal Protection Proteins and Their Mechanism of Tetracycline Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003. Vol. 47. No. 12. P. 3675 – 3681.
10. Speer B.S., Shoemaker N.B., Salyers A.A. Bacterial resistance to tetracycline: mechanisms, transfer, and clinical significance. *Clinical Microbiology Reviews*. 1992. Vol. 5. No. 4. P. 387 – 399.
11. Sun J., Shigemitsu H., Tanaka Y., Yamauchi T. Tetracyclines downregulate the production of LPS-induced cytokines and chemokines in THP-1 cells via ERK, p38, and nuclear factor- κ B signaling pathways. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2015. Vol. 4. P. 397 – 404.
12. Qiu W., Hu J., Magnuson J.T., Greer J., Yang M. Evidence linking exposure of fish primary macrophages to antibiotics activates the NF- κ B pathway. *Environment International*. 2020. Vol. 138. P. 105624.

13. Griffin M.O., Fricovsky E., Ceballos G., Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. American Physiological Society Journal. 2010. Vol. 299. No. 3. P. 539 – 548.
14. Perry E.A., Bennett C.F., Luo C., Balsa E. Tetracyclines promote survival and fitness in mitochondrial disease models. Nature Metabolism. 2021. Vol. 3. No. 1. P. 33 – 42.
15. Suárez-Rivero J.M., López-Pérez J., Muela-Zarzuela I. Neurodegeneration, Mitochondria, and Antibiotics. Metabolites. 2023. Vol. 13. No. 3. P. 416.
16. Jiang Y., Zhu J., Wu L., Xu G., Dai J., Liu X. Tetracycline Inhibits Local Inflammation Induced by Cerebral Ischemia via Modulating Autophagy. PLoS One. ed. Combs C. 2012. Vol. 7. No. 11. P. 48672.
17. Kounatidis D., Dalamaga M., Grivakou E., Karampela I., Koufopoulos P., Dalopoulos V. Third-Generation Tetracyclines: Current Knowledge and Therapeutic Potential. Biomolecules. 2024. Vol. 14. No. 7. P. 783.
18. Chaves Filho A.J.M., Mottin M., Soares M.V.R., Jucá P.M., Andrade C.H., Macedo D.S. Tetracyclines, a promise for neuropsychiatric disorders: from adjunctive therapy to the discovery of new targets for rational drug design in psychiatry. Behavioral Pharmacology. 2021. Vol. 32. No. 2&3. P. 123 – 141.
19. Li J., Qin Y., Zhao C., Zhang Z., Zhou Z. Tetracycline antibiotics: Potential anticancer drugs. European Journal of Pharmacology. 2023. Vol. 956. P. 175949.
20. Fife R.S., Sledge G.W. Jr., Sissons S., Zerler B. Effects of tetracyclines on angiogenesis in vitro. Cancer Letters. 2000. Vol. 153. No. 1-2. P. 75 – 78.
21. Karamanolis N.N., Kounatidis D., Vallianou N.G., Dimitriou K., Tsaroucha E., Tsioulos G. Unraveling the Anti-Cancer Mechanisms of Antibiotics: Current Insights, Controversies, and Future Perspectives. Antibiotics. 2024. Vol. 14. No. 1. P. 9.
22. Gu Y., Lee H.M., Sorsa T., Salminen A., Ryan M.E., Slepian M.J., Golub L.M. Non-antibacterial tetracyclines modulate mediators of periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: A mechanistic link between local and systemic inflammation. Pharmacological Research. 2011. Vol. 64. No. 6. P. 573 – 579.
23. Orylska-Ratynska M., Placek W., Owczarczyk-Saczonek A. Tetracyclines – An Important Therapeutic Tool for Dermatologists. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022. Vol. 19. No. 12. P. 7246.
24. Radić M., Belančić A., Đogaš H., Vučković M., Gelemanović A., Faour A., Vlak I., Radić J. Tetracyclines in Rheumatoid Arthritis: Dual Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Roles, Effectiveness, and Safety Insights. Antibiotics. 2025. Vol. 14. No. 1. P. 65.
25. Yang J.-M., Chen YanFu C., Tu YuYin T., KueiRong Y. Combinatorial Computational Approaches to Identify Tetracycline Derivatives as Flavivirus Inhibitors. PLOS One. 2007. Vol. 2. No. 5. P. 428.
26. Saxena R.R., Saxena R. Applying Graph Neural Networks in Pharmacology. Authorea Preprints. 2024. P. 1 – 24.
27. Lu Y.-X., Yuan H., Shao Y., Chand H., Wu Y., Yang YL, Song H.L. Shedding light on the transfer of tetracycline in forward osmosis through experimental investigation and machine learning modeling. Chemosphere. 2023. Vol. 319. P. 137959.
28. Gheythanadeh M., Baghban A., Habibzadeh S., Jabbour K., Esmaeili A., Mohaddespour A. An insight into tetracycline photocatalytic degradation by MOFs using the artificial intelligence technique. Scientific Reports. 2022. Vol. 12. No. 1. P. 6615.
29. Dobson E.T.A., Cimini B., Klemm A.H., Wählby C., Carpenter A.E., Eliceiri K.W. ImageJ and CellProfiler: Complements in Open-Source Bioimage Analysis. Current Protocols. 2021. Vol. 1. No. 5. P. 89.
30. Suderman M., Hallett M. Tools for visually exploring biological networks. Bioinformatics. 2007. Vol. 23. No. 20. P. 2651 – 2659.
31. Jacot D., Soldati-Favre D. CRISPR/Cas9-Mediated Generation of Tetracycline Repressor-Based Inducible Knockdown in Toxoplasma gondii. 2020. P. 125 – 141.
32. Shim H. Three Innovations of Next-Generation Antibiotics: Evolvability, Specificity, and Non-Immunogenicity. Antibiotics. 2023. Vol. 12. No. 2. P. 204.
33. Kaushik A., Ammerman N.C., Martins O. In Vitro Activity of New Tetracycline Analogs Omadacycline and Eravacycline against Drug-Resistant Clinical Isolates of Mycobacterium abscessus. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019. Vol. 63. No. 6. P. 10 – 1128.

Информация об авторах

Мухаммадиев Сардор Эшниёз угли, Донской государственный технический университет, mux-ammadiyevsardor0221@gmail.com

Капля М.С., младший научный сотрудник, Донской государственный технический университет, kaplya.2023@mail.ru

Маджид Ливаа Аббас Маджид, Донской государственный технический университет, wwwalsaedy3@gmail.com

Мадримов Шукурулла Халилла угли, Донской государственный технический университет, shukurulla8899@gmail.com

Родькин С.В., кандидат биологических наук, доцент, Донской государственный технический университет, rodkin_stas@mail.ru

© Мухаммадиев Сардор Эшниёз угли, Капля М.С., Маджид Ливаа Аббас Маджид, Мадримов Шукурулла Халилла угли, Родькин С.В., 2025