

© Корнійчук О. П., Мельник О. В., Воробець З. Д.

УДК 577.151.042.:616.72-002.772:616.72-007.274

Корнійчук О. П., Мельник О. В., Воробець З. Д.

ПОШУК НОВИХ СПОЛУК - ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ З ПРОТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ТА ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЇХ ДІЇ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького (м. Львів)

vorobets@meduniv.lviv.ua

Робота є фрагментом НДР Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького «Дослідження функціонально-метаболических резервів стрес-лімітуючих систем організму за екстремальних умов з метою виявлення ефективних способів їх корекції», № державної реєстрації 0111U000121.

Вступ. Відомо, що після перенесених відповідних урогенітальних, кишкових чи носоглоткових захворювань відбуваються ісмунні порушення, що спричиняють розвиток ряду ревматичних захворювань, зокрема реактивного артриту (РеА) [2, 14, 17].

Загальноприйнятими інфекційними чинниками при урогенітальній інфекції, що призводять до РеА, вважають: *Chlamidia trachomatis* (серотипи Д, К) [5, 12, 15], *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia* [11]. Стосовно ряду інших мікроорганізмів (*Clostridium difficile*, *Neisseria gonorrhoea*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) [14], вони на думку деяких дослідників також розглядаються як тригерні антигени РеА, хоча спільного висновку у міжнародних експертів поки що немає.

РеА, обумовлений ентероколітичною інфекцією зустрічається значно рідше, тільки у 17,1% хворих [7]. Причиною його є здебільшого ієрсиніозна інфекція. РеА, викликані *Chlamidia trachomatis* чи кишковою інфекцією розвиваються переважно у осіб з генетичною схильністю, носіїв HLA-B27 [1, 4, 15, 17]. Було виявлено, що антитіла до ряду мікроорганізмів добре реагують з HLA-B27. У носіїв HLA-B27, після перенесеної урогенітальної чи кишкової інфекції, РеА розвивається у 50 разів частіше, ніж у осіб, які не мають цього гену гістосумісності.

Група РеА, спричинених носоглотковою інфекцією, є самою багаточисельною [3, 7, 8]. В ролі етіологічного фактора найчастіше виступає стрептококова інфекція. Підтверджена роль вірусів гепатиту, парвовірусів В19, вірусів Епштейна-Барр, цитомегаловіруса в якості потенційних етіологічних факторів РеА [8, 17]. Вірусна інфекція хронічного вірусного гепатиту В чи С також може бути предиктором розвитку реактивного артриту внаслідок аутоімунного процесу, клінічну картину якого важко диференціювати зі справжнім ревматоїдним артритом.

Оскільки тригерами розвитку РеА є різні чинники бактеріальної та вірусної природи, актуальним

є діагностування конкретного чинника та пошук нових сполук з протимікробними властивостями. Незважаючи на широкий асортимент антимікробіальних препаратів продовжується пошук нових сполук з антибіотичними властивостями, які одночасно мали б імуномодулюючі та інші важливі властивості з лікувальним ефектом.

Мета дослідження – виявити та проаналізувати тригери розвитку реактивного артриту, мікробіальні та вірусної природи, та здійснити пошук нових сполук з протимікробними властивостями.

Об'єкт і методи дослідження. Забір біологічного матеріалу для виявлення збудників урогенітальних, кишкових і носоглоткових інфекцій, а також зразків крові проводили протягом 2010-2014 років у хворих (n=101), які проходили обстеження та лікування у ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні.

Для ідентифікації бактерій і вірусів використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) та імуноферментний аналіз. Щодо детекції β-гемолітичного стрептококу, робили посіви мазків з верхніх дихальних шляхів.

В дослідженнях, щодо протимікробної дії, використовували ново-синтезовану сполуку N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид ацетатної кислоти. У молекулі цієї сполуки міститься піридиновий цикл. Він близький за складом і будовою до сполуки похідної піридину. В клініці широко використовуються салазосульфапіридин, як протимікробний засіб. Салазосульфапіридин – це азосполука сульфапіридину з саліцилатною кислотою. Препарат в організмі метаболізує з утворенням сульфапіридину та 5-аміносаліцилатної кислоти, які виявляють протимікробну та протизапальну дію. Цей лікарський засіб має необхідні лікувальні властивості, проте характеризується значними побічними ефектами: нудота, блювання, головний біль, запаморочення, шкірні висипки, лихоманка, лейкопенія.

При синтезі було поставлено завдання створення більш ефективного протимікробного засобу на основі сполук, в яких тіазолідиновий цикл анельований із піридиновим. Синтезований N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид ацетатної кислоти – кремний кристалічний порошок, добре розчинний у ДМФА,

ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот, не розчинний у воді та ефірі.

Структура синтезованої речовини підтверджена даними кількісного елементного аналізу та спектроскопії ПМР. Отримані результати свідчать про відповідність синтезованої сполуки заявленій.

Синтезований N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*])піридин-3-іл]-ацетил]-гідрозид ацетатної кислоти отримано шляхом утилізації гідрозиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*])піридин-3-іл)-ацетатної кислоти хлорангідридом ацетатної кислоти. Оптимальними умовами цієї реакції є її проведення в середовищі діоксану в присутності еквімолярної кількості триетиламіну при нагріванні суміші протягом 15 хв.

Для визначення протимікробної активності N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*])піридин-3-іл]-ацетил]-гідрозид ацетатної кислоти проведено *in vitro* скринінг методом дифузії в агар і методом серійних розведень з використанням референтних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Базовий розчин досліджуваної речовини готували в поліетиленгліколі-600 і робили серію його розведень, одержуючи розчини з концентраціями 0,5 мг/мл, 0,25 мг/мл, 0,125 мг/мл. До кожного розчину додавали по 1 мл м'ясо-пептонного бульйону. Інгібуючу концентрацію речовин визначали за відсутністю росту культур у досліджуваних пробах проти позитивного (відсутність росту) та негативного (ріст культури без речовини) контролів. На вказане поживне середовище засіявали газonom завісину добових культур тестових мікроорганізмів густиною 5 одиниць за McFarland Standard. Для порівняння активності N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*])піридин-3-іл]-ацетил]-гідрозид ацетатної кислоти використано речовину зі встановленими властивостями – амоксицилін/клавуланат. Посіви витримували в термостаті за температури 37°C протягом 24 год.

Токсикометричні дослідження синтезованої сполуки вивчали за відомою методикою. Речовину вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500 мг/кг маси тіла тварини при одноразовому парентеральному введенні суспензії речовин білим мишам обох статей масою 18-22 г (n=48). За тваринами спостерігали впродовж 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким було введено воду очищену.

Варіаційно-статистичне опрацювання даних здійснювали з використанням програмного пакета для персональних комп'ютерів *Microsoft Excel*. Визначали такі основні статистичні показники, як середнє арифметичне значення (*M*), стандартну похибку (*m*) та середнє квадратичне відхилення (*s*). Достовірність змін встановлювали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення.

Нами проаналізовані етіологічні фактори розвитку реактивного артриту у хворих, які стаціонарно чи амбулаторно лікувалися на базі Львівської обласної клінічної лікарні. Виявлено, що найбільший відсоток захворювання був спричинений *Chlamidia tra-*

chomatis (36%), *Streptococcus haemolyticus* (*pyogenes*) – 19%, *Chlamidia trachomatis* і *Ureaplasma urealiticus* – 5%, *Chlamidia trachomatis* і *Mycoplasma hominis* – 5%, *Trichomonas vaginalis* і *Chlamidia trachomatis* – 3%, *Ureaplasma urealiticus* – 3%, *Mycoplasma hominis* – 3%, *Yersinia enterocolitica* – 1%, *Salmonella enterica* – 1%, вірусом гепатиту В і С – 10%, *Cytomegalovirus* – 6%, герпес-вірусом – 4%, вірусом Епштейна-Барр – 3%, ВІЛ-інфекцією – 1%.

Раніше нами на виділених лімфоцитах крові [6,10] було показано, що активності ряду ензимів при РеА, спричиненому різними інфекційними чинниками, достовірно відрізняються від таких у контролі. Однак, якщо порівняти між собою активності вказаних ензимів при РеА, спричиненому *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticus*, *Streptococcus haemolyticus* (*pyogenes*) чи *Cytomegalovirus*, то достовірної різниці між ними не виявляється.

Отримані нами дані підтверджують такі [4,15] щодо участі перенесеної уrogenітальної, кишкової чи респіраторної інфекції в розвитку запальних негнійних захворювань суглобів, в основі яких лежать імунні порушення. Здебільшого РеА асоціюється з гострою чи персистуючою уrogenітальною інфекцією, спричиненою *Chlamydia trachomatis*, гострою чи персистуючою коковою інфекцією, спричиненою ентеробактеріями *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella newcastle*, *Campylobacter jejuni*.

Таким чином, реактивні артрити можуть розвиватися внаслідок наступної інфекційної патології: уrogenітальної, кишкової, носоглоткової та шкірної. Найбільш активними інфекційними чинниками, що спричиняють розвиток цього захворювання, є хламідії, β-гемолітичний стрептокок, віруси гепатитів В і С.

Для успішної боротьби зі специфічними інфекційними чинниками, що спричиняють розвиток РеА, актуальним є синтез та пошук біологічно активних органічних сполук, що виявляють протимікробну активність і можуть бути використані в клінічній медицині як протимікробні лікарські засоби.

Похідні тіазолідину, анелізовані з піридиноним циклом, є об'єктом підвищеної зацікавленості дослідників, оскільки зазначені сполуки виявляють різні види біологічної активності. Серед похідних тіазолідину відомо ряд сполук, що мають виражену протимікробну активність, у тому числі – антибіотики пеніцилінового ряду. Серед сполук цього ряду ідентифіковано інгібітори РВР – групи трансспептидаз (UDP-Mur-NAc-пентапептидаза [16], UDP-Mur-N-Ac-мураміл/L-аланілігаза), UDP-галактопіраноза-мутази [13]; синтезу dTDP-рамнози [9] тощо. Не менш цікавими є похідні піридинового ряду. Зокрема, серед зазначених похідних виявлено значну кількість біологічно активних речовин та ефективних лікарських препаратів. Із півтори тисячі найбільш регулярно вживаних лікарських препаратів понад 10% припадає на сполуки, що мають піридинове кільце, тому пошук нових синтетичних протимікробних засобів із групи тіазолідинів,

Таблиця 1.

Вплив досліджуваної сполуки N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид ацетатної кислоти на діаметр затримки росту мікроорганізмів

Індикаторні культури мікроорганізмів	Діаметр затримки росту в мм					
	Амоксицилін/клавуланат, мг (n=6)			N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5- <i>b</i>]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид ацетатної кислоти, мг (n=6)		
	500,0	100,0	20,0	500,0	100,0	20,0
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923 (F/49)	30,0±0,8	27,0±0,65	20,0±0,8	32,0±1,85	28,0±2,6	15,0±0,35***
<i>E.coli</i> ATCC25922	30,0±0,9	22,0±0,55	0	28,0±2,25	26,0±1,5	10,0±1,1***
<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 43	26,0±1,15	17,0±0,55	0	30,0±2,85	20,0±0,55**	0
<i>Proteus vulgaris</i> № 52	28,0±0,7	16,0±0,25	0	28,0±2,4	18,0±1,55	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> № 27853(F/51)	32,0±0,95	19,0±0,3	0	28,0±0,95*	22,0±0,65**	0

Примітка: зміни вірогідні стосовно ефектів речовини порівняння, * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

анельованих із піридиновим циклом, є актуальним.

В умовах дослідження методом дифузії в агар, синтезований N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид ацетатної кислоти виявив високу протимікробну дію щодо препарату порівняння – амоксицилін/клавуланат при використанні різних тест культур мікроорганізмів (табл. 1).

Вплив різних концентрацій досліджуваних сполук на ріст мікроорганізмів проводились методом серійних розведень (табл. 2). Інгібуючу концентрацію речовин визначали за відсутністю росту культур в досліджуваних пробах проти позитивного (відсутність росту) та негативного (ріст культури без речовини) контролів.

Результати проведених токсикометричних досліджень подано у таблиці 3.

У результаті проведених токсикометричних досліджень встановлено, що значення LD₅₀ дозволяє віднести N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид ацетатної кислоти до V класу безпеки, тобто за ступенем токсичності та безпеки він відповідає вимогам до лікарських засобів.

Висновки

1. У розвитку реактивного артриту, найважливішими тригерами є *Chlamydia trachomatis* (36%), *Streptococcus haemolyticus (pyogenes)* (19%), віруси гепатитів В і С (10%).

2. Новосинтезована сполука N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид ацетатної кислоти виявляє найбільш специфічну антибактеріальну дію щодо грам позитивних мікроорганізмів – *Streptococcus pyogenes* і *Staphylococcus aureus* – важливих тригерних чинників розвитку реактивного артриту.

Таблиця 2.

Вплив різних концентрацій досліджуваної сполуки на ріст мікроорганізмів

Індикаторні культури мікроорганізмів	Наявність росту культур у поживному середовищі при дії різних концентрацій сполук 1 і 2 (мг/мл)					
	Амоксицилін/Клавуланат, мг/мл			N-(5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5- <i>b</i>]піридин-6-іл)-ацетамід, мг/мл		
	0,5	0,25	0,125	0,5	0,25	0,125
<i>Staphylococcus aureus</i>	***	***	***	***	***	***
<i>Streptococcus pyogenes</i>	***	***	***	***	***	***
<i>E.coli</i>	**	**	0	***	***	***
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	**	**	0	***	***	***
<i>Proteus vulgaris</i>	**	0	0	***	***	***
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	**	**	0	***	***	***

Примітка: чутливість референтних штамів мікроорганізмів до речовин при використанні методу серійних розведень: *** – ріст мікроорганізмів відсутній (повна затримка); ** – ініціальний ріст (часткова затримка росту); 0 – ріст мікроорганізмів (ефект інгібування відсутній).

Таблиця 3.

Гостра токсичність новосинтезованої сполуки

Сполука	Доза, LD _{min} , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг
N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5- <i>b</i>]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид ацетатної кислоти	100,0±8,0	320,0±23,0

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується проводити скринінг інших сполук – похідних тіазолідинів щодо їх протимікробної дії та впливу на регуляторні системи лімфоцитів крові.

Література

1. Агабабова Э.Р. Критерии урогенных и энтерогенных реактивных артритов (проект) / Э.Р. Агабабова, Н.В. Бунчук, С.В. Шубин // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 3. – С. 82-83.
2. Джус М.Б. Реактивный артрит / М.Б. Джус // Укр. мед. вісник. – 2010. – № 12. – С. 29-35.
3. Ершова И.Б. Реактивные артриты у детей / И.Б. Ершова // Внутрішня медицина. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 84-85.
4. Жолобова Е.С. Реактивные артриты у детей – диагностика и лечение / Е.С. Жолобова, Е.Г. Чистякова, Д.В. Дагбаева // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 34-38.
5. Казмірчук В.Є. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету / В.Є. Казмірчук, Д.С. Мальцев // Ліки України. – 2004. – Т. 2. – С. 15-18.
6. Перетятко Ю. Особливості аргіназного та NO-синтазного шляхів метаболізму L-аргініну в лейкоцитах периферичної крові щурів за хронічного рентгенівського опромінення / Ю. Перетятко, Н.О. Сибірна // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 40-48.
7. Савво В.М. Суггловий синдром у дітей в практиці сімейного лікаря / В.М. Савво, Т.А. Филонова, И.З. Коренева // В допомогу сімейному лікарю. – 2006. – Т. 4, № 3 – С. 28-33.
8. Шипулін В.П. Клинические особенности течения реактивного артрита больных с хроническим вирусным гепатитом / В.П. Шипулін // Здоров'я України. – 2007. – № 7/1. – С. 49.
9. Babaoglu K. Novel Inhibitors of an Emerging Target in Mycobacterium tuberculosis; Substituted Thiazolidinones as Inhibitors of dTDP-rhamnose Synthesis / K. Babaoglu, M.A. Page, V.C. Jones [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – V. 13. – P. 3227-3230.
10. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood / A. Boyum // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – V. 21 (Supp. 97). – P. 77-89.
11. Hitzelhammer J. Reactive arthritis / J. Hitzelhammer, J. Smolen // Hautarzt. – 1996. – V. 47, № 6. – P. 479-487.
12. Hughes R.A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in current view / R.A. Hughes, A.C. Keat // Semin. Arthritis. Rheum. – 1994. – V. 24, № 3. – P. 190-210.
13. Karlson E. Chemical Probes of UDP-Galactopyranose Mutase / E. Karlson, J. May, L. Kiessling // Chem. Biol. – 2006. – V. 13. – P. 825-837.
14. Nordstrom D.C. Reactive arthritis, diagnosis and treatment: a review / D.C. Nordstrom // Acta Orthop. Scand. – 1996. – V. 87, № 2. – P. 196-201.
15. Schumacher H.R. Chlamidial arthritis / H.R. Schumacher // Proc. Meet. Eur. Soc. Chlam. Res. – 2002. – V. 3. – P. 36-39.
16. Sim M.M. Benzylidene rhodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/L-alanine ligase / M.M. Sim, S.B. Ng, A.D. Buss [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – V. 12, № 4. – P. 697-699.
17. Yu D. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis / D. Yu, J.G. Kuipers // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2003. – V. 29. – P. 21-36.

УДК: 577.151.042.:616.72-002.772:616.72-007.274

ПОШУК НОВИХ СПОЛУК - ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ З ПРОТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ТА ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЇХ ДІЇ

Корнійчук О. П., Мельник О. В., Воробець З. Д.

Резюме. З'ясовано, що у розвитку реактивного артрити, найважливішими мікробними тригерами є *Chlamydia trachomatis* (36%), *Streptococcus haemolyticus (pyogenes)* (19%), віруси гепатитів В і С (10%). Досліджено протимікробну активність новосинтезованої сполуки N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид ацетатної кислоти. Найбільш виражену її антибактеріальну дію виявлено щодо грам позитивних мікроорганізмів – *Streptococcus pyogenes* і *Staphylococcus aureus* – важливих тригерних чинників реактивного артрити.

Ключові слова: протимікробні властивості, реактивний артрит, амоксицилін, тіазолідини.

УДК 577.151.042.:616.72-002.772:616.72-007.274

ПОИСК НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ - ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИНА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ И ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Корнійчук Е. П., Мельник О. В., Воробець З. Д.

Резюме. Показано, что в развитии реактивного артрита, главными триггерами являются *Chlamydia trachomatis* (36%), *Streptococcus haemolyticus (pyogenes)* (19%), вирусы гепатитов В и С (10%). Показано, что новосинтезированное соединение N-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-ацетил]-гидразид ацетатной кислоты обладает наиболее специфическим антибактериальным действием касательно грамм-положительных микроорганизмов – *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* – важных тригерных факторов реактивного артрита.

Ключевые слова: противомикробные свойства, реактивный артрит, амоксицилин, тиазолидины.

UDC 577.151.042.:616.72-002.772:616.72-007.274

THE SEARCH OF NEW COMPOUNDS – THIAZOLIDINE DERIVATIVE SWITH ANTIMICROBIAL PROPERTIES AND STUDY EFFECTIVE THEIR ACTION

Korniychuk E. P., Melnyk O. V., Vorobets Z. D.

Abstract. It is known that after an appropriate urogenital, gastrointestinal or nasopharyngeal diseases immune disorders that cause the development of a number of rheumatic diseases, including reactive arthritis (ReA), occur.

Because of ReA triggers are different factors of microbial and viral nature, diagnosing of specific factors and the search of new compounds with antimicrobial properties are important.

Collecting of biological material for detection of urogenital, intestinal and nasopharyngeal infections pathogens, and also blood samples was conducted during 2010-2014 years. To identify bacteria and viruses PCR and ELISA were used.

We have found that the highest percentage of disease was caused by *Chlamydia trachomatis* (36%), *Streptococcus haemolyticus* (*pyogenes*) – 19%, *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* – 5%, *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis* – 5%, *Trichomonas vaginalis* and *Chlamydia trachomatis* – 3%, *Ureaplasma urealyticum* – 3% *Mycoplasma hominis* – 3%, *Yersinia enterocolitica* – 1%, *Salmonella enterica* – 1%, Hepatitis B and C – 10%, Cytomegalovirus – 6%, herpes virus – 4%, virus Epstein-Barr – 3%, HIV – 1%.

Since the development of ReA is caused by different infectious factors, the question is whether the clinical course, biochemical blood parameters are different, depending on the specific trigger. It was found that the enzymes activity indicators with ReA, caused by different infectious factors, significantly differ from those in the control group. However when comparing activity of studied enzymes with ReA, caused by *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus haemolyticus* (*pyogenes*) or *Cytomegalovirus*, significant difference between them is not found.

To successfully fight with specific infectious factors that cause the development of ReA, synthesis and search of biologically active organic compounds that exhibit antimicrobial activity is actual. It is shown that synthesized N-[2-(5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-b]pyrimidine-3-yl)-acetyl]-hydrazide of acetate acid revealed high antimicrobial action corresponding the preparation-comparison – the amoxicillin/clavulanate using different test cultures of microorganisms. Inhibitory concentration of substances was measured in the absence of culture growth in the studied samples against of positive (no growth) and negative (growth culture without the substance) controls. As a result of conducted toxicometry studies it was identified that the meaning of LD50 allows to include N-[2-(5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-b]pyrimidine-3-yl)-acetyl]-hydrazide of acetate acid to the V grade of safety, that is, by the degree of toxicity and safety it conforms with the requirements to the medical drugs.

Keywords: antimicrobial properties, reactive arthritis, the amoxicillin, thiazolidine.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 17.03.2016 року