

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК КЛАСУ ЗАМІЩЕНИХ АКРИДОНІВ СТОСОВНО *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

М. М. Бабкіна¹, О. В. Васильченко², О. М. Дерябін³, О. А. Тарасов⁴,
А. М. Головка³, Л. Г. Пальчиковська²
pharmwork@ukr.net

¹Інститут біології тварин НААН,
вул. В. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна

²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України,
вул. Академіка Заболотного, 150, м. Київ, 03680, Україна

³Державний науково-контрольний інститут біотехнології та штамів мікроорганізмів,
вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151, Україна

⁴Інститут ветеринарної медицини НААН,
вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151, Україна

У статті наведено результати досліджень антибактеріальної активності та визначення мінімальних інгібуючих концентрацій речовин класу заміщених акридонів методом серійних мікророзведень стосовно *Staphylococcus aureus*. Антибактеріальну активність речовин класу заміщених акридонів досліджували диско-дифузійним методом. Встановлено антибактеріальну активність заміщених акридонів до музейної культури *Staphylococcus aureus*, а також відсутність проявів резистентності у *Staphylococcus aureus* до досліджених сполук класу заміщених акридонів.

У роботі були використані речовини класу заміщених акридонів. Всього для досліджень було відібрано чотирнадцять сполук, що відрізнялись між собою положенням та природою радикала.

Результати проведених досліджень дозволили визначити мінімальну інгібуючу концентрацію і діаметр зон затримки росту речовин класу заміщених акридонів, що становили, відповідно, від $0,41 \pm 0,004$ мг/см³ до $0,0041 \pm 0,00005$ мг/см та від $8,2 \pm 0,4$ мм до $24,1 \pm 0,31$ мм.

Найбільшу активність щодо *Staphylococcus aureus* виявила сполука ОДИ-90 (2,5-дифтор-9-оксо-*N*-піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід) з мінімальною інгібуючою концентрацією $0,0041 \pm 0,00005$ мг/см³ та зоною затримки росту $24,1 \pm 0,31$ мм та сполуки ОДИ-76, ОДИ-77, ОДИ-80, ОДИ-85 з мінімальною інгібуючою концентрацією $0,041$ мг/см³ та зонами затримки росту від $20,8 \pm 0,34$ мм до $21,2 \pm 0,4$ мм. Сполуки ОДИ-64, ОДИ-65, ОДИ-68, ОДИ-71, ОДИ-72, ОДИ-73, ОДИ-84, ОДИ-88, ОДИ-89, що відрізнялись між собою положенням та природою радикалів, у мінімальній концентрації $0,41$ мг/см³ проявили низьку антибактеріальну активність, а діаметр зон затримки росту цих сполук становив від $8,2 \pm 0,4$ мм до $14,0 \pm 0,36$ мм.

Сполуки ОДИ-61, ОДИ-62, ОДИ-63, ОДИ-66, ОДИ-67, ОДИ-69, ОДИ-70, ОДИ-74, ОДИ-75, ОДИ-78, ОДИ-79, ОДИ-81, ОДИ-82, ОДИ-83, ОДИ-86, ОДИ-87 виявилися неактивними щодо *Staphylococcus aureus*.

Ключові слова: МІКРООРГАНІЗМ, *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, МІНІМАЛЬНА ІНГІБУЮЧА КОНЦЕНТРАЦІЯ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ, ЗАМІЩЕНІ АКРИДОНИ

INVESTIGATION OF THE ANTIBACTERIAL ACTION OF MODIFIED HETEROCYCLIC COMPOUNDS OF SUBSTITUTED ACRIDONES AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

М. М. Babkina¹, О. В. Vasylychenko², О. М. Deriabin³, А. А. Tarasov⁴,
А. М. Golovko³, L. G. Palchykovska²
pharmwork@ukr.net

¹Institute of Animal Biology NAAS,
38 V. Stus str., Lviv 79034, Ukraine

²Institute of Molecular Biology and Genetics NAS of Ukraine,
150 Akademika Zabolotnoho str., Kyiv 03680, Ukraine

³State Scientific Control Institute of Biotechnology and States of Microorganisms,
30 Donetska str., Kyiv 03151, Ukraine

⁴Institute of Veterinary Medicine NAAS,
30 Donetska str., Kyiv 03151, Ukraine

The results of the study of antibacterial activity and determination of minimum inhibitory concentration substituted acridones class by microdilution method against a Staphylococcus aureus are described in the article. The antibacterial activity of the substituted acridones class was investigated by disk diffusion method. An antibacterial activity of substituted acridones class to museum strain to Staphylococcus aureus was established. The presence of the susceptibility of Staphylococcus aureus to the tested compounds has been revealed.

In this research we used the substituted acridones class compounds. We chose fourteen the most perspective substances with some difference due to the position of radical groups and its composition recording the results of the research.

As the result of investigation the minimal inhibitory concentration and growth of inhibition zones of substituted acridones class substances was identified. The minimal inhibitory concentration was detected at range from 0.41 ± 0.004 mg/cm³ to 0.0041 ± 0.00005 mg/cm³ and growth zone diameter was from 8.2 ± 0.4 mm to 24.1 ± 0.31 mm.

The most active compounds tested of substance regards to Staphylococcus aureus were ODI-90 (2,5-difluoro-9-oxo-N-pyridin-4-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide) with a minimum inhibitory concentration 0.0041 ± 0.00005 mg/cm³ and the diameter of growth inhibition zone 24.1 ± 0.31 mm. Compounds ODI-76, ODI-77, ODI-80, ODI-85 had the minimum inhibitory concentration 0.041 mg/cm³ and the diameter of growth inhibition zone from 20.8 ± 0.34 mm to 21.2 ± 0.4 mm. The compounds ODI-64, ODI-65, ODI-68, ODI-71, ODI-72, ODI-73, ODI-84, ODI-88, ODI-89 which differ by their nature and position of the radicals demonstrated low level of antibacterial activity with a minimal inhibitor concentration. The diameter of the zones of growth inhibition for these compounds was from 8.2 ± 0.4 mm to 14.0 ± 0.36 mm.

The compounds ODI-61, ODI-62, ODI-63, ODI-66, ODI-67, ODI-69, ODI-70, ODI-74, ODI-75, ODI-78, ODI-79, ODI-81, ODI-82, ODI-83, ODI-86, ODI-87 did not demonstrate any activity against Staphylococcus aureus.

Keywords: MICROORGANISM, STAPHYLOCOCCUS AUREUS, MINIMAL INHIBITORY CONCENTRATION, ANTIBACTERIAL PROPERTIES, SUBSTITUTED ACRIDONES

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КЛАССА ЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДОНОВ ОТНОСИТЕЛЬНО STAPHYLOCOCCUS AUREUS

М. М. Бабкина¹, А. В. Васильченко², О. Н. Дерябин³, А. А. Тарасов⁴,
А. Н. Головкин³, Л. И. Пальчиковская²
pharmwork@ukr.net

¹Институт биологии животных НААН,
ул. В. Стуса, 38, г. Львов, 79034, Украина

²Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины,
ул. Академика Заболотного, 150, г. Киев, 03680, Украина

³Государственный научно-контрольный институт биотехнологии и штаммов микроорганизмов,
ул. Донецкая, 30, г. Киев, 03151, Украина

⁴Институт ветеринарной медицины НААН,
ул. Донецкая, 30, г. Киев, 03151, Украина

В статье приведены результаты исследований антибактериальной активности и определения минимальных ингибирующих концентраций веществ класса замещенных акридонов методом серийных микро-разведений относительно Staphylococcus aureus. Антибактериальную активность веществ класса замещенных акридонов исследовали диско-диффузионным методом. Установлена антибактериальная активность замещенных акридонов к музейной культуре Staphylococcus aureus, а также отсутствие проявлений резистентности у Staphylococcus aureus к исследуемым соединениям класса замещенных акридонов.

В работе были использованы вещества класса замещенных акридонов. Всего для исследований было отобрано четырнадцать соединений, которые отличались между собой положением и природой радикала.

Результаты выполненных исследований позволили определить минимальную ингибирующую концентрацию и диаметр зон задержки роста веществ класса замещенных акридонов, которые были, соответственно, от $0,41 \pm 0,004$ до $0,0041 \pm 0,00005$ мг/см³ и от $8,2 \pm 0,4$ до $24,1 \pm 0,31$ мм.

Наибольшую активность к *Staphylococcus aureus* проявило вещество ОДИ-90 (2,5-дифтор-9-оксо-N-пиридин-4-ил-9,10-дигидроакридин-4-карбоксамид) с минимальной ингибирующей концентрацией $0,0041 \pm 0,00005$ мг/см³ и зоной задержки роста $24,1 \pm 0,31$ мм и вещества ОДИ-76, ОДИ-77, ОДИ-80, ОДИ-85 с минимальной ингибирующей концентрацией $0,041$ мг/см³ и зонами задержки роста от $20,8 \pm 0,34$ мм до $21,2 \pm 0,4$ мм. Вещества ОДИ-64, ОДИ-65, ОДИ-68, ОДИ-71, ОДИ-72, ОДИ-73, ОДИ-84, ОДИ-88, ОДИ-89, которые отличались между собой положением и природой радикала, при минимальной концентрации $0,41$ мг/см³ проявили низкую антибактериальную активность, а диаметр зон задержки роста этих соединений составлял от $8,2 \pm 0,4$ до $14,0 \pm 0,36$ мм.

Вещества ОДИ-61, ОДИ-62, ОДИ-63, ОДИ-66, ОДИ-67, ОДИ-69, ОДИ-70, ОДИ-74, ОДИ-75, ОДИ-78, ОДИ-79, ОДИ-81, ОДИ-82, ОДИ-83, ОДИ-86, ОДИ-87 оказались неактивными относительно *Staphylococcus aureus*.

Ключевые слова: МИКРООРГАНИЗМ, *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, МИНИМАЛЬНАЯ ИНГИБИРУЮЩАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА, ЗАМЕЩЕННЫЕ АКРИДОНЫ

Проблема розповсюдження стійкості мікроорганізмів до антибіотиків чи антибактеріальних препаратів є глобальною і безпосередньо пов'язана з інтенсивним застосуванням антибіотиків у клінічній практиці. Швидкість формування та поширення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів змушує фармацевтичні компанії до пошуку нових речовин із антибактеріальною активністю [6–8].

Золотистий стафілокок — вид кулястих грам-позитивних мікроорганізмів роду стафілококів. Приблизно 25–40 % населення є потенційними носіями цього мікроорганізму [5]. Золотистий стафілокок може викликати гнійні інфекції, які дуже часто розвиваються на травмованій шкірі та слизових оболонках тварин і проявляються через утворення фурункулів, абсцесів, нагноєння ран тощо. Стафілококова інфекція може спричинити такі важкі захворювання, як ангіни, тонзиліти, гайморити, дуже небезпечні харчові інфекції, ентероколіти, холецистити. При проникненні у кров або кістковий мозок стафілококи спричиняють сепсис та остеомиєліт — як у людей, так і тварин [2, 9].

На жаль, для всіх видів стафілококів характерна висока здатність формувати стійкі форми до антимікробних препаратів. Однією з основних причин резистентності є нераціональна антибіотикотерапія як людини, так і тварин. Небезпека полягає в тому, що резистентні штами бактерій, утворені в процесі лікування сільськогосподарських тварин, можуть через харчові ланцюги або при безпосе-

редньому контакті передаватися від домашніх тварин людям [2, 9].

Також дуже важливою причиною резистентності у золотистого стафілокока є наявність пеніцилінази — ензиму, що розщеплює молекулу пеніциліну. Для боротьби з мікроорганізмом почали використовувати метицилін — хімічно модифікований пеніцилін, який пеніциліназа не розщеплює. Але дуже швидко золотистий стафілокок став резистентним і до метициліну [1]. Тому пошук нових лікарських засобів, ефективних у боротьбі з цим патогеном та його резистентними штамми, є необхідним та актуальним.

Похідні акридину — відомі антимікробні засоби, дія яких зумовлена інактивацією ДНК. Їхня активність ґрунтується на здатності зв'язуватися з нуклеїновими кислотами, що зумовлює вплив на епісомальні генетичні елементи бактерій [3]. Різноманітні похідні акридину вже використовуються як медичні, ветеринарні препарати, барвники та аналітичні реагенти [4].

Метою роботи було вивчення антибактеріальної дії сполук класу заміщених акридонів проти грам-позитивного мікроорганізму *Staphylococcus aureus*.

Матеріали і методи

Для досліджень було використано культуру грам-позитивного мікроорганізму *S. aureus* (штам Р209) із колекції Національного центру штамів мікроорганізмів Державного науково-контрольного інституту біотехнології та штамів

мікроорганізмів. Для культивування *S. aureus*, а також для досліджень методом серійних мікророзведень, використовували бульйон Мюллера-Хінтона (МХБ). Сполуки були синтезовані авторами статті в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України.

Дослідження розпочали із вирощування добової культури мікроорганізму. Згодом її стандартизували, довівши концентрацію 0,9 % розчином NaCl до 0,5 за стандартом МакФарленда ($1,5 \times 10^8$ КУО/см³).

Хімічні сполуки попередньо розчиняли у диметилсульфоксиді (ДМСО) до початкової концентрації $0,41 \pm 0,003$ мг/см³. Досліди проводились із використанням полістиролових планшетів на 96 лунок (*Sarstedt*, Німеччина) та чашок Петрі. У перший ряд планшету (A₁–H₁) вносили контроль бульйону у кількості $0,1 \pm 0,002$ см³, в другий (A₂–H₂) — контроль культури у кількості $0,09 \pm 0,005$ см³, у третій ряд (A₃–H₃) — суміш бульйону, культури та ДМСО у співвідношенні 10:9:1. У дванадцятий ряд (A₁₂–H₁₂) вносили суміш поживного середовища, культури та антибіотика «Норфлораксацин» як позитивного контролю у співвідношенні 10:9:1. В усі інші ряди вносили суміш бульйону, культури та досліджуваної речовини у співвідношенні 10:9:1.

Для досліджень диско-дифузійним методом використовували агар Мюллера-Хінтона (МХА). У чашку Петрі наливали 20 ± 1 см³ агару і давали застигнути впродовж 2–3 годин. Відтак додавали $1,5 \pm 0,1$ см³ культури мікроорганізму *S. aureus* у концентрації 0,5 за стандартом МакФарленда ($1,5 \times 10^8$ КУО/см³) та рівномірно розподіляли по всій поверхні чашки Петрі, відстоювали чашки 20–30 хвилин для застигання агару. Після цього на стерильні диски діаметром 6 мм з фільтрувального паперу з діаметром пор $0,22$ мкм наносили по $0,01 \pm 0,00002$ см³ досліджуваних речовин у концентраціях $0,41 \pm 0,0003$ мг/см³, $0,041 \pm 0,0002$ мг/см³, $0,0041 \pm 0,00001$ мг/см³ та $0,00041 \pm 0,000002$ мг/см³ (похибка дозатора) і розкладали на чашки у кількості по 6 дисків на чашку. Опісля чашки Петрі інкубували впродовж 2–3 годин за температури 25 ± 2 °C для дифундування антимікробних речовин в агар. Після цього планшети та чашки Петрі інкубували у термостаті за температури 35 ± 2 °C впродовж 20–24 годин.

Результати й обговорення

Успіх антибактеріальної терапії залежить від використання антибіотиків першого вибору, зокрема визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів і вибору найефективнішого з них. Для цього потрібно постійно визначати чутливість до антибіотиків і проводити пошук нових сполук із антибактеріальною активністю.

У результаті проведених нами досліджень встановлено антибактеріальну активність досліджуваних речовин до *S. aureus* (табл. 1, 2). Встановлено їх мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) та діаметр зон затримки росту для грам-позитивної тест-культури *S. aureus*.

Отримані дані результатів досліджень свідчать про те, що досліджувані сполуки класу заміщених акридонів проявили антибактеріальну активність стосовно *S. aureus*. Також було встановлено, що із 30-ти досліджуваних сполук найбільш виражене пригнічування росту *S. aureus* методом серійних мікророзведень проявила речовина ОДИ-90, що становить 3 % від усіх досліджених сполук. Мінімальна інгібуюча концентрація цієї речовини становила $0,0041 \pm 0,00005$ мг/см³. Крім того, 9 речовин (30 % зі всіх представлених для дослідження сполук) проявили слабку антибактеріальну активність відносно *S. aureus* зі значенням МІК $0,41 \pm 0,004$ мг/см³. Також сполуки ОДИ-76, ОДИ-77, ОДИ-80, ОДИ-85 проявили активність у концентрації $0,041 \pm 0,0003$ мг/см³, що становить 13 % від усіх сполук класу заміщених акридонів, які були досліджені. Значення мінімальної інгібуючої концентрації антибіотика «Норфлораксацин» стосовно *S. aureus* становило $0,0004 \pm 0,000002$ мг/см³. МІК ДМСО — >1 мг/см³.

Дослідженнями антибактеріальних речовин класу заміщених акридонів диско-дифузійним методом встановлено, що найбільш активною виявилася сполука ОДИ-90, що проявлялось у наявності зони затримки росту $24,1 \pm 0,31$ мм. Чотири з усіх досліджуваних сполук класу проявили активність зі значенням зон затримки росту від $20,8 \pm 0,34$ мм до $21,2 \pm 0,4$ мм. У дев'яти сполук зі спектру досліджуваних речовин діаметр зон затримки коливався від $8,2 \pm 0,4$ мм до $14,0 \pm 0,36$ мм, а значення діаметру зон затримки росту ДМСО становило <6 мм.

Таблиця 1

Результати визначення мінімальної інгібуючої концентрації заміщених акридонів з використанням культури *Staphylococcus aureus* методом серійних мікророзведень ($M \pm m, n=6$)*
Determination of the minimum inhibitory concentration of substituted acridones using culture of *Staphylococcus aureus* by serial microdilution method ($M \pm m, n=6$)*

Номер речовини Compound number	Назва Name	МІК, мг/см ³ MIC, mg/cm ³	МІК «Норфлоксацину», мг/см ³ MIC "Norfloxacin", mg/cm ³	МІК ДМСО, мг/см ³ MIC DMSO, mg/cm ³
ОДИ-64 ODI-64	N-(4-бутилфеніл)-5-фтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід N-(4-butylphenyl)-5-fluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,41±0,004	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-65 ODI-65	5-фтор-9-оксо-N-пиридин-2-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід 5-fluoro-9-oxo-N-pyridin-2-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,41±0,004	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-68 ODI-68	2,7-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбонова кислота 2,7-difluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxylic acid	0,41±0,004	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-71 ODI-71	N-(4-бутилфеніл)-2,7-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід N-(4-butylphenyl)-2,7-difluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,41±0,004	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-72 ODI-72	2,7-дифтор-9-оксо-N-пиридин-2-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід 2,7-difluoro-9-oxo-N-pyridin-2-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,41±0,004	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-73 ODI-73	2,7-дифтор-9-оксо-N-пиридин-3-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід 2,7-difluoro-9-oxo-N-pyridin-3-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,41±0,004	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-76 ODI-76	2-хлор-5-фтор-9-оксо-N-[4-(трифторметил)феніл]-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід 2-chloro-5-fluoro-9-oxo-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,041±0,0003	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-77 ODI-77	N-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід N-(4-tert-butylphenyl)-2-chloro-5-fluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,041±0,0003	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-80 ODI-80	2,7-дихлор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбонова кислота 2,7-dichloro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxylic acid	0,041±0,0003	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-84 ODI-84	2,7-дихлор-9-оксо-N-пиридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід 2,7-dichloro-9-oxo-N-pyridin-4-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,41±0,004	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-85 ODI-85	2,5-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбонова кислота 2,5-difluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxylic acid	0,041±0,0003	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-88 ODI-88	N-(4-бутилфеніл)-2,5-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід N-(4-butylphenyl)-2,5-difluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,41±0,004	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-89 ODI-89	2,5-дифтор-9-оксо-N-пиридин-3-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід 2,5-difluoro-9-oxo-N-pyridin-3-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,41±0,004	0,0004±0,000002	>1
ОДИ-90 ODI-90	2,5-дифтор-9-оксо-N-пиридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід 2,5-difluoro-9-oxo-N-pyridin-4-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide	0,0041±0,00005	0,0004±0,000002	>1

Примітка: у цій наступній таблиці — ступінь вірогідності $P \leq 0,05$ порівняно з контролем за критерієм Стьюдента.
 Note: in this and the following table — the difference between control and tested group is statistically significant with $P \leq 0,05$.

Таблиця 2

Результати визначення антибактеріальної дії сполук класу заміщених акридонів з використанням культури *Staphylococcus aureus* диско-дифузійним методом (M±m, n=6)*
 Determination of antibacterial action of substituted acridones class compounds using *Staphylococcus aureus* by disk diffusion method (M±m, n=6)*

Номер речовини Compound number	Назва Name	Діаметр зон затримки росту, мм Diameter of growth inhibition zones, mm	Діаметр зон затримки росту «Норфлоксацин», мм Diameter of growth inhibition zones of "Norfloxacin", mm	Діаметр зон затримки росту ДМСО, мм Diameter of growth inhibition zones of DMSO, mm
ОДІ-64	N-(4-бутилфеніл)-5-фтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	11,5±0,34	28,0±0,4	<6
ОДІ-64	N-(4-butylphenyl)-5-fluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-65	5-фтор-9-оксо-N-піридин-2-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	14,0±0,36	29,0±0,3	<6
ОДІ-65	5-fluoro-9-oxo-N-pyridin-2-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-68	2,7-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбонова кислота	8,2±0,4	28,0±0,2	<6
ОДІ-68	2,7-difluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxylic acid			
ОДІ-71	N-(4-бутилфеніл)-2,7-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	14	29,±0,5	<6
ОДІ-71	N-(4-butylphenyl)-2,7-difluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-72	2,7-дифтор-9-оксо-N-піридин-2-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	11,8±0,65	29,0±0,7	<6
ОДІ-72	2,7-difluoro-9-oxo-N-pyridin-2-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-73	2,7-дифтор-9-оксо-N-піридин-3-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	9,3±0,42	28,0±0,6	<6
ОДІ-73	2,7-difluoro-9-oxo-N-pyridin-3-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-76	2-хлор-5-фтор-9-оксо-N-[4-(трифторметил)феніл]-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	21±0,36	27,0±0,7	<6
ОДІ-76	2-chloro-5-fluoro-9-oxo-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-77	N-(4-трет-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	21±0,36	30,0±0,3	<6
ОДІ-77	N-(4-tert-butylphenyl)-2-chloro-5-fluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-80	2,7-дихлор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбонова кислота	20,8±0,34	29±0,4	<6
ОДІ-80	2,7-dichloro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxylic acid			
ОДІ-84	2,7-дихлор-9-оксо-N-піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	9,8±0,34	28±0,6	<6
ОДІ-84	2,7-dichloro-9-oxo-N-pyridin-4-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-85	2,5-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбонова кислота	21,2±0,4	29±0,2	<6
ОДІ-85	2,5-difluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxylic acid			
ОДІ-88	N-(4-бутилфеніл)-2,5-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	10,2±0,37	27±0,7	<6
ОДІ-88	N-(4-butylphenyl)-2,5-difluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-89	2,5-дифтор-9-оксо-N-піридин-3-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	13,6±0,43	29±0,8	<6
ОДІ-89	2,5-difluoro-9-oxo-N-pyridin-3-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			
ОДІ-90	2,5-дифтор-9-оксо-N-піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	24,1±0,31	30±0,5	<6
ОДІ-90	2,5-difluoro-9-oxo-N-pyridin-4-yl-9,10-dihydroacridine-4-carboxamide			

На основі отриманих даних встановлено, що хімічні особливості сполуки ОДИ-90 обумовили мінімальну інгібуючу концентрацію $0,0041 \text{ мг/см}^3$ та зону затримки росту $24,1 \pm 0,31 \text{ мм}$.

Висновки

1. Встановлено антибіотичну активність хімічних сполук класу заміщених акридонів стосовно *S. aureus*.

2. Мінімальні інгібуючі концентрації речовин класу заміщених акридонів мали значення від $0,41 \pm 0,004 \text{ мг/см}^3$ до $0,0041 \pm 0,00005 \text{ мг/см}^3$, діаметри зон затримки росту — від $8,2 \pm 0,4$ до $24,1 \pm 0,31 \text{ мм}$.

3. Сполука 2,5-дифтор-9-оксо-*N*-піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід є найперспективнішою речовиною для подальшого дослідження як основна діюча речовина антибактеріального препарату широкого спектру дії.

Перспективи подальших досліджень.

З наведених вище даних видно, що пошук новосинтезованих хімічних сполук із протимікробною дією є достатньо перспективним напрямком в умовах поширення антибіотикорезистентності. Тому подальші дослідження будуть спрямовані на пошук нових речовин із антибактеріальною активністю щодо *S. aureus*.

1. Avilov S. Golden and deadly. *Around the world*, 2007, no. 3. Available at: <http://www.vokrugsveta.ru/telegraph/pulse/279>.

2. Chambers H. F. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases journal*, 2001, 2, pp. 178–182.

3. Isaev S. G., Yaremenko V. D., Suleiman M. M., Mamedova D. O., Kabakova N. D., Briznitskii O. A., Shevelova N. Yu. Synthesis, physical, chemical and biological properties of 5-nitroderivatives acridine. Pharmacy of Ukraine. View in the future. Materials of VII national congress of pharmacists, Kharkiv, NPhaU, 2010, is. 1, p. 600. (in Ukrainian)

4. Isaev S. G., Blizniuk O. A., Kruglenko N. V., Sumska O. P., Kabakova N. D., Palii G. K., Kryzhanovska A. V. Antrinitates of 9-aminoacridyne: synthesis, structure and antifungal, antimicrobial activity, their using as a coloring of textile products. Pharmacy of Ukraine. View in the future. Materials of VII national congress of pharmacists, Kharkiv, NPhaU, 2010, is. 1, p. 600. (in Ukrainian)

5. Kluytmans J., van Belkum A., Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical Microbiology Reviews*, 1997, vol. 10 (3), pp. 505–520.

6. Lorian V. *Antibiotics in laboratory medicine*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, 642 p.

7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 4th Edition: Approved Standard M2-A4. NCCLS, Villanova, PA, 1990.

8. Weidemann B. Evaluation of data from susceptibility testing. *International journal of antimicrobial agent*, 1998, 10, pp. 218–219.

9. Witte W. Medical Consequences of Antibiotic Use in Agricultural Science. *Science*, 1998, vol. 13, pp. 996–997. DOI: 10.1126/science.279.5353.996.