

УДК 57.044:579

СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ НОВИХ ПОХІДНИХ ОКСІАМІНІВ

О. М. ВОЛОЩУК, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Email: poshta_omv@ukr.net

Метою дослідження було визначити антибактеріальну дію 53 нових синтезованих сполук оксіамінопохідних чотирьох різних груп. Ці речовини вперше було досліджено на антибактеріальну активність щодо музейних штамів бактерій, в тому числі представників «ESCAPE»-патогенів: *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*. Оцінку антибактеріальної дії речовин проводили шляхом встановлення їх мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБК). В результаті проведених досліджень виявлено концентраційно- та структуро-залежну антимікробну дію нових оксіамінів, а також ідентифіковано ефективну відносно грам-негативних та грампозитивних мікроорганізмів сполуку №11 із групи адамантилвмісних речовин – 1-(адамантил-1-метокси)-3-(2,2,6,6-тетраметилпіперидино)-2-пропанол гідрохлорид. МБК сполуки № 11 відносно до *S. aureus* відповідала значенню 15,6 мкг/мл, а відносно *Ps. aeruginosa* та *Kl. pneumoniae* цей показник був у тих же межах, як і у препарату порівняння «Офлоксацин» (відповідно 62,5 мкг/мл і 7,8 мкг/мл).

Ключові слова: оксіамінопохідні, антибактеріальна активність, «ESCAPE»-патогени

Актуальність. Надмірне або неправильне використання антимікробних препаратів призводить до формування у мікроорганізмів стійкості до них, що кодується на генетичному рівні. Це, у свою чергу, сприяє швидкому розповсюдженню резистентності до антимікробних препаратів та антисептиків і призводить до швидкого знецінення цих засобів боротьби з мікробами [1]. Починаючи із 80-х років минулого століття у всьому світі кількість нових антибіотиків невинно зменшується [2], зокрема практично немає нових препаратів для лікування особливо тяжких інфекцій, спричинених групою резистентних мікроорганізмів, названих Американським товариством з інфекційних захворювань (IDSA) «ESCAPE»-патогенами (*Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*) [3].

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Актуальним напрямом вирішення проблеми інфекційних захворювань та подолання наслідків резистентності на сучасному етапі поряд з іншими заходами є створення нових, безпечних і високоефективних протимікробних препаратів та постійне впровадження їх у клінічну практику.

Одним із перспективних шляхів створення протимікробних препаратів є пошук нових антимікробних речовин через подальший скринінг відомих сполук шляхом хімічної модифікації їх молекул з метою отримання нових похідних із вираженими біологічними властивостями [4]. Наявність великої кількості публікацій стосовно всебічного вивчення карбоциклічних каркасних сполук, до яких належать і оксіамінопохідні, дає підстави розглядати цей клас речовин як перспективне джерело

ло отримання високоактивних молекул [5]. Відомо, що ці сполуки входять до складу ферментів, протейнів, нуклеїнових кислот, а також беруть участь у багатьох хімічних процесах живих клітин, завдяки чому можуть проявляти різноманітну біологічну дію. Відома анальгетична, протизапальна, ноотропна, β -адреноблокуюча, противірусна, антимікотична та антимікробна дія цих сполук [6]. Тому нові синтезовані оксіамінопохідні можуть бути структурними прототипами високоактивних «сполук-лідерів» для створення антимікробних засобів. Було б доцільно провести скринінгові дослідження серед речовин цього класу на предмет виявлення молекул із вираженими антимікробними властивостями.

Мета дослідження – визначення антибактеріальної дії 53 нових синтезованих сполук оксіамінів чотирьох різних груп по відношенню до музейних штамів бактерій, у тому числі представників «ESCAPE»-патогенів: *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*.

Матеріали і методи досліджень.

Синтезовані сполуки. В роботі використано 53 сполуки оксіамінів, синтезованих в Інституті органічної хімії НАН України за відомими методиками [7]. Відповідно до хімічної структури сполуки оксіамінів поділили на чотири групи: перша – адамантил вмісні (27 речовин); друга – борніл/норборніл вмісні (7 речовин); третя – із циклічними замісниками в алкоксигрупі (8 речовин) та четверта – з аліциклічними замісниками в алкоксигрупі (11 речовин). Структура одержаних сполук доведена елементним аналізом, тонкошаровою та рідинною хроматографією, ПМР спектроскопією. Всі синтезовані речовини представляють собою безбарвні, тверді, кристалічні сполуки, з різним ступенем розчинності у воді та 96 % спирті. Для приготування розчинів синтезованих сполук використовували 0,2 мл спирту і стерильну дистильовану воду, доводячи матричний розчин до 1000 мкг/мл.

Тест-об'єкти. Антимікробна активність визначалась по відношенню до музейних штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій. Це патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, отримані із музею живих культур лабораторії загальної мікробіології Київського науково-дослідного інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського: 2 штами грампозитивних бактерій – *Staphylococcus aureus* American Type Culture Collection (ATCC) 25923 та *Enterococcus faecalis* ATCC 6873; 6 штамів грамнегативних бактерій – *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* 5055, *Proteus vulgaris* 034005, *Shigella flexneri* 2076, *Salmonella typhi* 107088, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

В дослідженні використовували суспензії із добових культур вищезазначених мікроорганізмів з певним мікробним навантаженням. Для більшості бактерій це – 10^6 колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл м'ясопептонного бульйону (МПБ), для ентерокока – 10^6 КУО в 1 % цукрового МПБ.

Мікробіологічні дослідження.

Визначення антибактеріальної дії сполук оксіамінів було проведено на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Антибактеріальну активність досліджуваних речовин оцінювали за показниками їх мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБК), які визначали мікрометодом послідовних серійних розведень в рідкому поживному середовищі за загальноприйнятими методиками [8] із застосуванням одноразових 96-лункових полістиролових планшет та мікродозаторів. В перший ряд лунок планшети вносили по 0,02 мл матричних розчинів досліджуваних сполук і робили послідовне їх розведення від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл, потім в кожен лунку додавали по 0,02 мл суспензії певного штаму



мікроорганізму з навантаженням 10^6 КУО/мл. Планшети інкубували 24 години у вологій камері в термостаті за температури 37 °С. МІК досліджуваних сполук відповідала найменшій концентрації речовини, у присутності якої візуально не спостерігали росту культури. МБК визначали шляхом висіву вмісту лунок планшетки з розведеннями без візуального росту мікроорганізмів на відповідні щільні поживні середовища. Для більшості мікроорганізмів це м'ясо-пептонний агар (МПА), для ентерокока – 1 % цукровий МПА. Всі досліди проводили у чотирьох повторностях та супроводжували відповідними контролями: контролем середовища на стерильність та контролем росту культури в середовищі без препарату.

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до результатів визначення антимікробної активності оксіамінопохідних чотирьох різних груп стосовно музейних штамів грамполозитивних та грамнегативних бактерій (табл. 1) найбільша кількість сполук із протибактеріальною дією виявилась у групі адамантилвмісних речовин. Це сполуки №№ 1, 2, 5, 6, 10, 11, 23. До них чутливими виявились як грамполозитивні, так і грамнегативні бактерії. Так, представник грамполозитивних мікроорганізмів *Enterococcus faecalis* ATCC 6873 виявився достатньо чутливим до дії адамантилвмісних сполук – їх МІК стосовно цього тест-мікроорганізму знаходилась в межах від 31,25 мкг/мл до 62,5 мкг/мл. Грамнегативні бактерії були стійкішими до дії сполук цієї групи – їх МІК коливались у широких межах – від 3,8 мкг/мл до > 500 мкг/мл. Слід зауважити, що ці речовини значно розрізнялись за ступенем антибактеріальної дії стосовно окремих представників родини ентеробактерій. Наприклад, сполуки №№ 1, 5, і 10 проявили помірну дію тільки стосовно штамів *Sh. flexneri* 2076 та *S. typhi* 107088, їх МІК по відношенню до цих тест-мікро-

організмів становили 62,5 мкг/мл. До штаму *Kl. pneumoniae* 5055 МІК сполуки № 1 була 125 мкг/мл, сполуки № 5 – 500 мкг/мл, а МІК сполуки № 10 дорівнювала 250 мкг/мл. Тест-штами *Ps.aeruginosa* ATCC 27853 та *Pr. vulgaris* 034005 до дії всіх досліджених адамантилвмісних речовин, окрім сполуки № 11, взагалі виявились нечутливим – їх мінімальні інгібуючі концентрації були більшими 500 мкг/мл. Сполука № 11 проявила високу активність до всіх представників родини ентеробактерій, її мінімальні інгібуючі концентрації до цих мікроорганізмів були в межах від 3,8 мкг/мл до 15,6 мкг/мл.

Серед всіх досліджених борніл (норборніл) вмісних речовин тільки сполука № 51 проявила помірну активність по відношенню до *S. aureus* ATCC 25923: її МІК становив 62,5 мкг/мл. Стосовно іншого грамполозитивного мікроба – *Enterococcus faecalis* ATCC 6873 ця сполука виявилась менш активною – її МІК для цього тест-штаму була 125 мкг/мл. Щодо представників грамнегативних ентеробактерій, всі досліджені речовини із групи борніл (норборніл) вмісних сполук, у тому числі і речовина № 51, виявились неактивними: їх МІК становила більше 500 мкг/мл.

У групі сполук із циклічними замісниками в алкоксигрупі помірну антибактеріальну активність стосовно *Enterococcus faecalis* ATCC 6873 проявила сполука №№ 41 – її МІК становила 62,5 мкг/мл. Як видно з даних, наведених в таблиці 1, всі грамнегативні референс-штами бактерій були малочутливими або стійкими до дії сполук цієї групи, МІК яких становила від 125 мкг/мл до 500 мкг/мл або більше.

Серед речовин з аліциклічними замісниками в алкоксигрупі всі, окрім сполуки № 47, виявились неактивними стосовно музейних тест-штамів бактерій. У сполуки № 47 була встановлена антибактеріальна дія лише до грамполозитивних бактерій, МІК цієї речовини щодо *S. aureus*

ATCC 25923 становила 15,6 мкг/мл, а до *Enterococcus faecalis* ATCC 6873 – 31,25 мкг/мл (табл. 1).

Із всіх досліджених речовин звертає на себе увагу сполука № 11, яка належить до групи адамантильмісних речовин і має таку

хімічну формулу: 1-(адаманти-1-метокси)-3-(2,2,6,6-тетраметилпіперидино)-2-пропанол гідрохлориду. Представлені у таблиці 2 дані свідчать, що сполука № 11 проявляє високу антибактеріальну активність по відношенню до музейних грамнегативних та

Антибактеріальна дія різних груп оксіамінів

№ сполуки	Показники МІК по відношенню до музейних штамів бактерій (мкг/мл)							
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 6873	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Kl.pneumoniae</i> 5055	<i>P.vulgaris</i> 034005	<i>Sh.flexneri</i> 2076	<i>S.typhi</i> 107088	<i>E.coli</i> ATCC 25922
адамантильмісні сполуки								
1	62,5	125	500	500	> 500	62,5	500	250
2	62,5	62,5	> 500	500	> 500	125	> 500	500
3	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	125	> 500	> 500
4	125	250	500	125	> 500	125	125	250
5	125	62,5	500	125	> 500	62,5	62,5	250
6	62,5	31,25	> 500	500	> 500	125	500	250
7	125	125	> 500	> 500	> 500	125	> 500	> 500
8	125	125	> 500	250	> 500	125	125	250
9	125	125	> 500	> 500	> 500	250	> 500	500
10	62,5	31,25	> 500	250	500	62,5	500	250
11	15,6	125	15,6	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
12	> 500	250	> 500	250	500	125	500	500
13	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
14	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	500	> 500	> 500
19	> 500	> 500	> 500	500	> 500	500	> 500	250
20	125	250	> 500	> 500	> 500	250	500	250
21	> 500	> 500	500	500	> 500	500	> 500	> 500
23	62,5	125	> 500	> 500	500	250	> 500	> 500
24	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
25	500	250	> 500	500	> 500	500	500	500
26	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
27	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
28	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
36	125	125	500	> 500	> 500	125	250	> 500
37	> 500	> 500	125	125	125	500	250	125
38	> 500	500	500	> 500	> 500	500	250	> 500
39	> 500	> 500	250	> 500	> 500	250	250	> 500

Продовження таблиці 1

борніл (норборніл) вмісні сполуки								
15	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
16	125	250	> 500	> 500	> 500	250	> 500	> 500
17	250	500	500	> 500	500	500	500	500
18	> 500	500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
22	> 500	> 500	> 500	> 500	500	500	500	500
29	500	250	> 500	> 500	> 500	125	250	250
51	62,5	62,5	500	500	500	500	250	500
сполуки з циклічними замісниками в алкоксї групі								
30	500	> 500	> 500	> 500	> 500	500	500	500
31	500	> 500	> 500	> 500	> 500	500	500	500
32	500	> 500	> 500	> 500	> 500	250	500	500
41	250	62,5	250	500	> 500	250	250	500
43	500	> 500	500	> 500	> 500	500	250	> 500
44	250	125	500	500	> 500	125	250	250
45	125	250	250	500	> 500	250	250	500
48	500	500	500	500	500	500	500	500
сполуки з аліциклічними замісниками в алкоксї групі								
33	500	> 500	500	> 500	> 500	500	500	500
34	> 500	> 500	500	> 500	> 500	500	500	500
35	> 500	> 500	500	> 500	> 500	250	250	> 500
40	> 500	> 500	250	> 500	> 500	125	250	> 500
42	> 500	> 500	500	> 500	> 500	250	250	> 500
46	500	250	250	500	> 500	250	250	> 500
47	15,6	31,25	250	250	500	500	250	> 500
49	250	500	500	500	500	500	500	500
50	> 500	500	500	500	500	500	500	250
52	125	250	500	500	500	500	250	250
53	250	500	500	500	500	250	250	> 500

грампозитивних референс-штамів мікроорганізмів у концентраціях, які корелюють з концентраціями препарату порівняння. В якості препарату порівняння використали офлоксацин (фторхінолон), який належить до II покоління хінолінів – синтетичних антимікробних препаратів, яким не має аналогів у природному середовищі, що забезпечує їх високу активність відносно полірезистентних штамів мікроорганізмів.

Результати досліджень, наведені у таблиці 2 демонструють, що сполука № 11

проявила бактерицидну дію стосовно *Ps. aeruginosa* ATCC 27853 і *Kl. pneumoniae* 5055 у таких же концентраціях, як і препарат порівняння – її мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) дорівнювала МБК офлоксацину і становила відповідно 62,5 мкг/мл та 7,8 мкг/мл. По відношенню до *P. vulgaris* 034005 сполука № 11 виявилась навіть більш активною, ніж офлоксацин – її МБК дорівнювала 7,8 мкг/мл в той час, як МБК референс-препарату була 31,2 мкг/мл.

Показники МІК та МБК сполуки № 11 і офлоксацину (мкг/мл)

№ п/п	Штам мікроорганізму	Сполука №11		Офлоксацин	
		МІК	МБК	МІК	МБК
1	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	15,6	15,6	0,48	0,95
2	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 6873	> 125	250	250	250
3	<i>Ps.aeruginosa</i> ATCC 27853	> 31,25	62,5	62,5	62,5
4	<i>E.coli</i> ATCC 25922	3,8	3,8	1,9	1,9
5	<i>Kl.pneumoniae</i> 5055	7,8	7,8	7,8	7,8
6	<i>Pr.vulgaris</i> 034005	7,8	7,8	31,2	31,2
7	<i>Sh.flexneri</i> 2076	3,8	7,8	0,95	0,95
8	<i>S.typhi</i> 107088	1,9	1,9	0,95	0,95

Також, з даних, наведених в таблиці 2 витікає, що сполука № 11 виявилася більш дієвою стосовно *Enterococcus faecalis* ATCC 6873, ніж офлоксацин – МІК сполуки № 11 дорівнювала 125 мкг/мл, а МІК офлоксацину – 250 мкг/мл. Інший представник грампозитивних мікроорганізмів – *S. aureus* ATCC 25923 був набагато чутливішим до дії 1-(адамантил-1-метокси)-3-(2,2,6,6-тетраметилпіперидино)-2-пропанол гідрохлориду, його мінімальна інгібуюча концентрація в даному випадку дорівнювала 15,6

мкг/мл і в деякій мірі корелювала з цим показником препарату порівняння: МІК офлоксацину стосовно *S. aureus* ATCC 25923 була 0,95 мкг/мл.

Для встановлення кореляційного зв'язку біологічної активності досліджуваних сполук з їх хімічною структурою було проаналізовано антимікробну дію цих сполук в залежності від належності до певної групи (рис. 1).

Як видно з даних, представлених на рисунку 1, найбільшу кількість речовин з

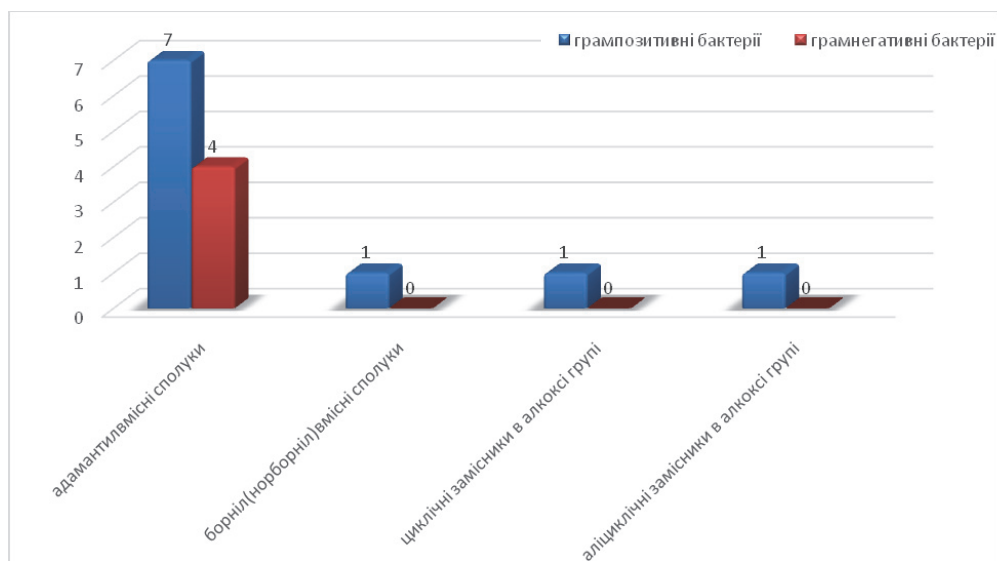


Рис. 1. Кількість речовин з вираженою антимікробною дією серед нових оксіамінопіридинних чотирьох різних груп стосовно музейних штамів мікроорганізмів різних таксономічних груп.



антибактеріальними властивостями було виявлено серед першої групи сполук – 11 із 27 досліджених адамантилвмісних речовин. Ці сполуки виявили протибактеріальну дію по відношенню як грампозитивних бактерій (7 речовин: №№ 1, 2, 6, 10, 11, 23), так і до грамнегативних бактерій (4 речовини: №№ 1, 5, 10, 11). Серед сполук другої, третьої та четвертої груп виявлено лише по одній речовині з вираженими антимікробними властивостями, це сполуки відповідно №№ 51, 41 та 47.

Висновки і перспективи. Серед досліджених нових сполук оксіамінопропанолів чотирьох різних груп виявлено ряд речовин, які проявили концентраційно-структуро-залежну антимікробну активність щодо музейних штамів патогенних

таумовно-патогенних бактерій. Найбільша кількість сполук із протибактеріальною дією була визначена у групі адамантилвмісних речовин. Серед речовин цієї групи ідентифіковано ефективну відносно грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів сполуку: 1-(адаманти-1-метокси)-3-(2,2,6,6-тетраметилпіперидино)-2-пропанол гідрохлорид, яка проявила високу антибактеріальну дію в концентраціях, які корелюють з концентраціями препарату порівняння – офлоксацину.

Буде доцільним визначення антибактеріальної дії синтезованих сполук із вираженими антибактеріальними властивостями щодо клінічних ізолятів мікроорганізмів та більш детальне вивчення механізму їхньої дії.

Література

1. Michael C.A. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management [Text] / C. A. Michael, D. Dominey-Howes, M. Labbate // *Front Public Health*. – 2014. – № 2. – P. 145.
2. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery [Text] / L.L.Silver // *Clin Microbiol Rev*. – 2011. – Vol.24. – P.71-109.
3. Pendleton JN. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens [Text] / J.N. Pendleton, S.P. Gorman, B.F. Gilmore // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2013. – Vol. 11(3). – P.297-308.
4. Demain A. L. and Sergio Sanchez Microbial drug discovery: 80 years of progress [Text] / A. L. Demain, S. Sanchez // *The Journal of Antibiotics*. – 2009. – Vol. 62. – P. 5–16.
5. Liu J. The many faces of the adamantyl group in drug design [Text] / J. Liu, D. Obando, V. Liao et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 46. – P. 1949-1963.
6. Ковалев І.Е. Биологическая активность адамантансодержащих веществ [Текст] / І.Е. Ковалев. // *Хим.-фарм. журнал*. - 1994. - №5. - С. 19–27.
7. Короткий Ю.В. Синтез, антибактеріальна та антифунгальна активність похідних 1[4 (1,1,3,3, тетраметилбутил) феноксі]3 діалкіламіно 2 пропанолу [Текст] / Ю.В. Короткий, Н.О. Вринчану, М.Л. Дронова, З.С. Суворова, О.А. Смертенко // *Фарм. Ж.* – 2015. – № 1. – С. 56-62.
8. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», К.:МОЗ України, 2007. - 63 с.

References

1. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. (2014). The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*, 16(2), 145. doi: 10.3389/fpubh.2014.00145.e
2. Silver LL. (2011). Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev*, 24(1),71-109. doi: 10.1128/CMR.00030-10.
3. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. (2013). Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 11(3):297-308. doi: 10.1586/eri.13.12.
4. Demain AL, Sanchez S. (2009). Microbial drug discovery: 80 years of progress *J Antibiot (Tokyo)*, 62(1):5-16. doi: 10.1038/ja.2008.16.

5. Liu J, Obando D, Liao V, Lifa T, Codd R. (2011). The many faces of the adamantyl group in drug design. *Eur J Med Chem*, 46(6):1949-63. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.01.047.
6. Kovalov I.E. *Biologicheskaya aktivnost adamantansoderzashih veschestv* (1994). [Biological activity of adamantane based compounds]. *Chim. Pharm. Journ.*, 5, 19–27.
7. Korotkiy Yu.V., Vrinchanu N.O., Dronova M.L., Suvorova Z.S., Smertenko O.A. (2015). Sintez, antibakterialna ta antifungalna aktivnist pohidih 1[4 (1,1,3,3, tetrametylbutyl) fenoksi]3 dialkilamino 2 propanol [Synthesis, antibacterial and antifugal activity of derivatives of]. *Pharm.J.*, 1. 56-62.
8. Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05.04.2007 «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok shchodo vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ» [Order of MOH of Ukraine № 167 of 05.04.2007 «On the approval of guidelines to determine the sensitivity of microorganisms to antibiotics».]. Kyiv, Ministry of Health of Ukraine, 2007. 63 p. (in Ukrainian).

SUMMARY

O. M. Voloshchuk. *Screening investigation of antibacterial action of new oxiamine derivatives/ Biological Resources and Nature Management.* – 2017. – 9, №3–4. – P.5–12.

The aim of research was to evaluate the antimicrobial activity of 53 new synthesized oxiamine compounds. These substances were investigated for the first time in the antibacterial activity against museum strains of gram-positive and gram-negative bacteria, including representatives of the "ESCAPE" pathogens: *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*. Evaluation of antibacterial action of the substances was establishing by determining their minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC). A number of substances that have shown concentration- and structure-dependent antimicrobial activity against pathogenic and conditionally pathogenic gram-positive and gram-negative bacteria were identified among the studied groups of new oxiamine derivatives. Among group of adamantane containing compounds identified compound № 11 – 1-(adamantan-1-methoxy)-3-(2,2,6,6-tetramethylpiperidine)-2-propanol hydrochloride. MBC of compound № 11 towards *S. aureus* was 5,6 mg/ml. The MBC of compound № 11 towards *Ps.aeruginosa* and *Kl.pneumoniae* was in the same range as that of the comparison drug ofloxacin (62,5 µg/ml and 7.8 µg/ml, respectively).

Keywords: oxiamine derivatives, antibacterial activity, "ESCAPE" pathogens

АННОТАЦІЯ

Е. М. Волощук. *Скрининговые исследования антибактериального действия новых производных оксиаминов//Биоресурсы и природопользование.* – 2017. – 9, №3–4. – С.5–12.

Целью исследования было определить антибактериальное действие 53 новых синтезированных соединений оксиаминопроизводных четырех разных групп. У этих веществ впервые были исследованы антибактериальные свойства по отношению к музейным штаммам бактерий, в том числе представителей «ESCAPE»-патогенов: *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*. Оценку антибактериального действия веществ проводили путем определения их минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК). В результате проведенных исследований определена концентрационно- и структурнозависимая антибактериальная активность новых оксиаминов, а также идентифицировано эффективное в отношении к грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов соединение № 11 из группы адамантансодержащих веществ – 1-(адамантил-1-метокси)-3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидино)-2-пропанол гидрохлорид. МБК соединения № 11 в отношении *S. aureus* составляло 15,6 мкг/мл, а в отношении *Ps. aeruginosa* и *Kl. pneumoniae* этот показатель был в тех же пределах, как и препарата сравнения офлоксацина (соответственно 62,5 мкг/мл и 7,8 мкг/мл).

Ключевые слова: производные оксиаминов, антибактериальная активность, «ESCAPE» патогены