

УДК 639:616.982.17

БАБКІНА М.М.*, e-mail: pharmwork@ukr.net

Інститут біології тварин НААН

ПАЛЬЧИКОВСЬКА Л.Г., канд. хім. наук, e-mail: pharmwork@ukr.net,

ВАСИЛЬЧЕНКО О.В., канд. хім. наук, e-mail: pharmwork@ukr.net

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

ДЕРЯБІН О.М., e-mail: pharmwork@ukr.net

Державний науково-контрольний інститут біотехнології та штамів мікроорганізмів

ТАРАСОВ О.А., канд. вет. наук, ст. наук. сп., e-mail: biolab@ivm.kiev.ua

Інститут ветеринарної медицини НААН

ВИВЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРИЦИКЛІЧНИХ ТРИАЗИНІВ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Результати досліджень, наведені у статті, стосуються вивчення антибактеріальної активності речовин класу трициклічних триазинів відносно *Klebsiella pneumoniae*. Дослідження були проведені диско-дифузійним методом та методом серійних мікророзведень. Встановлено, що трициклічні триазини є активними відносно *Klebsiella pneumoniae*. Так, найбільш активними серед досліджених речовин є сполуки: ОДИ-44 (3-оксо-2,3-дигідро-1Н-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензотіазин-7-карбонова кислота), ОДИ-45 (7-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензотіазин-9-карбонова кислота), ОДИ-46 (2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагідро-2Н-піримідо[4,5-*b*][1,4]бензотіазин-7-карбонова кислота), ОДИ-48 (3-(диметиламіно)-2Н-[1,2,4]триазино[6,5-*b*][1,4]бензотіазин-8-карбонова кислота) та ОДИ-57 (7-метил-3-оксо-*N*-[4-(трифторметил)]-2,3-дигідро-1Н-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензотіазин-9-карбоксамід) із значенням МІК 0,0041 мг/см³ та діаметром зон затримки росту від 23±0,36 мм до 24,6±0,21 мм.

Ключові слова: антибактеріальна активність, трициклічні триазини, *Klebsiella pneumoniae*, мінімальна інгибуюча концентрація, зони затримки росту.

Вступ. Представники роду *Klebsiella* є причиною позалікарняних пневмоній, які характеризуються досить високою летальністю – 35,7%. Розмноження *Klebsiella* в організмі людини супроводжується виділенням токсинів, які обумовлюють розвиток патологічних змін у паренхімних органах. *Klebsiella* може викликати важкі захворювання сечостатевої системи людини, зокрема, гострий та хронічний простатит, цистит, пієлонефрит.

У тварин *Klebsiella* також викликає захворювання дихальної, сечостатевої системи (пневмонію, плеврити, пієлонефрит). До *Klebsiella* чутливі підсисні свиноматки, поросята, корови, телята, коні, курчата, голуби. Збудників виявляють у слизовому ексудаті дихальних шляхів хворих тварин, вмісті кишківника, сечі, молоці, в стічних водах, ґрунті, на рослинах. Носіями можуть бути мишоподібні гризуни і іксодові кліщі [1].

* Аспірант, науковий керівник – д-р вет. наук, проф., академік НААН А.М. Головка

При лікуванні інфекційних захворювань, викликаних мікроорганізмами роду *Klebsiella* використовують антибіотики пеніцилінової груп, цефалоспорици, аміноглікозиди. Але постійно з'являється інформація про появу стійкості цього мікроорганізму до антибіотиків першого вибору [2–4].

Успіхи антибактеріальної терапії на початку відкриття та впровадження антибіотиків у практичне лікування інфекційних хвороб та масштабні протиепідемічні заходи призвели до формування у суспільства помилкового уявлення про швидку та остаточну перемогу над інфекційними хворобами. Але сподівання, які пов'язували із антибіотиками, не виправдались. Серед клінічно значущих патогенів дуже швидко почала з'являтися резистентність до антибіотиків [5–7].

Сьогодні ми спостерігаємо кризу антибактеріальної терапії. Небезпека цієї кризи передусім полягає не тільки у величезній кількості резистентних мікроорганізмів, а й у тому, що немає препаратів, навіть найсучасніших, до яких не було б резистентності тих або інших збудників [8, 9].

На цей час ведеться інтенсивний пошук нових сполук з антимікробною активністю серед різноманітних хімічних класів. Отримані результати дозволяють стверджувати, що такий шлях пошуків у цілому перспективний і може привести до розробки принципово нових синтетичних препаратів [10–12].

Наприклад, похідним 1,3-тіазину притаманні різні види біологічної активності, в тому числі вираженої антимікробної дії. Вони можуть використовуватися як пестицидні препарати і лікарські (протисудомні, анальгетичні, протипухлинні та антибактеріальні) засоби. В зв'язку з цим пошук нових сполук і дослідження біологічної активності конденсованих гетероциклічних сполук, які містять 1,3-тіазинове кільце, є перспективним напрямком [13].

Метою роботи було вивчення антибактеріальних властивостей речовин класу трициклічних триазинів по відношенню до *Klebsiella pneumoniae*.

Матеріали та методи досліджень. У процесі досліджень була використана культура мікроорганізму *Klebsiella pneumoniae* (штам К-56N 3534/51) із колекції Національного центру штамів мікроорганізмів Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів.

Речовини класу трициклічних триозинів (табл. 1) були синтезовані авторами статті в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України.

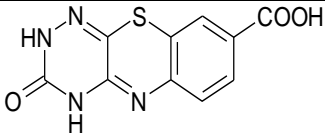
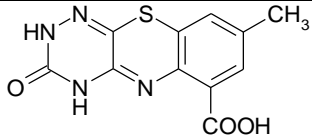
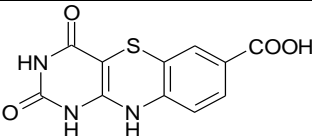
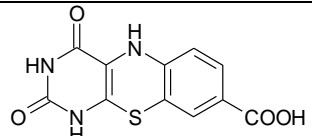
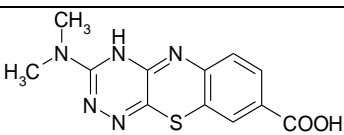
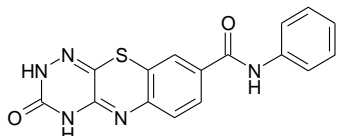
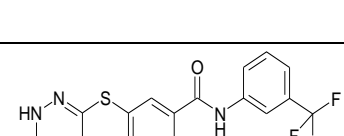
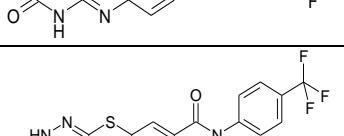
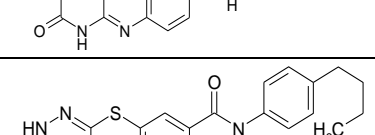
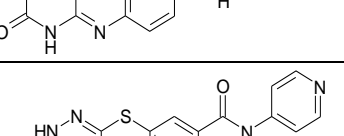
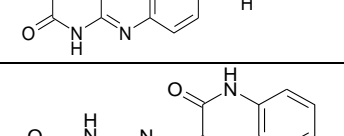
Для культивування мікроорганізму *Klebsiella pneumoniae*, а також для досліджень методом серійних мікророзведень використовували бульйон Мюлера-Хінтона (МХБ).

В процесі досліджень спочатку вирощували добову культуру мікроорганізму. Далі її концентрацію доводили 0,9% розчином NaCl до концентрації 0,5 за стандартом МакФарланда ($1,5 \times 10^8$ КУО/см³).

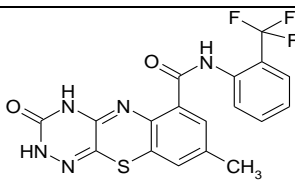
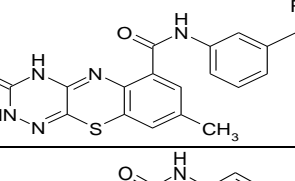
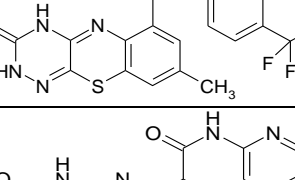
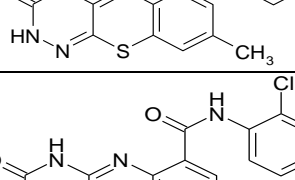
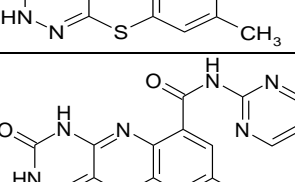
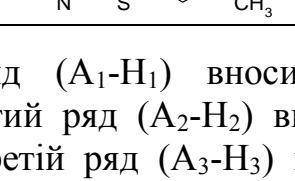
Хімічні сполуки розчиняли у диметилсульфоксиді (ДМСО) до початкової концентрації $0,41 \pm 0,003$ мг/см³. Досліди проводились із використанням полістиролових планшетів на 96 лунок (Sarstedt, Germany) та чашок Петрі.

Таблиця 1

Перелік сполук, що використовувались при проведенні досліджень

№ з/п	Лаб. шифр речовини	Хімічна формула сполуки	Хімічна назва сполуки
1	2	3	4
4	ОДИ-44		3-оксо-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-7-карбонова кислота
2	ОДИ-45		7-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-9-карбонова кислота
3	ОДИ-46		2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагідро-2 <i>H</i> -піримідо[4,5- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-7-карбонова кислота
4	ОДИ-47		2,4-диоксо-2,3,4,10-тетрагідро-1 <i>H</i> -піримідо[5,4- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-7-карбонова кислота
5	ОДИ-48		3-(диметиламіно)-2 <i>H</i> -[1,2,4]триазино[6,5- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-8-карбонова кислота
6	ОДИ-49		3-оксо- <i>N</i> -феніл-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-7-карбоксамід
7	ОДИ-50		3-оксо- <i>N</i> -[3-(трифторметил)феніл]-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-7-карбоксамід
8	ОДИ-51		3-оксо- <i>N</i> -[4-(трифторметил)феніл]-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-7-карбоксамід
9	ОДИ-52		3-оксо- <i>N</i> -[4-бутилфеніл]-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-7-карбоксамід
11	ОДИ-53		3-оксо- <i>N</i> -піридин-4-ил-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-7-карбоксамід
12	ОДИ-54		7-метил-3-оксо- <i>N</i> -феніл-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-9-карбоксамід

(продовження таблиці 1)

1	2	3	4
13	ОДИ-55		7-метил-3-оксо- <i>N</i> -[2-(трифторметил)]-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-9-карбоксамід
14	ОДИ-56		7-метил-3-оксо- <i>N</i> -[3-(трифторметил)]-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-9-карбоксамід
15	ОДИ-57		7-метил-3-оксо- <i>N</i> -[4-(трифторметил)]-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-9-карбоксамід
16	ОДИ-58		7-метил-3-оксо- <i>N</i> -піридин-2-ил-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-9-карбоксамід
17	ОДИ-59		<i>N</i> -(2-хлорпіридин-3-ил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-9-карбоксамід
18	ОДИ-60		7-метил-3-оксо- <i>N</i> -піримідин-2-ил-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -[1,2,4]триазино-[5,6- <i>b</i>][1,4]бензотіазин-9-карбоксамід

У перший ряд (A₁-H₁) вносили контроль бульйону у кількості 0,1±0,002 см³, у другий ряд (A₂-H₂) вносили контроль культури у кількості 0,09±0,005 см³. У третій ряд (A₃-H₃) вносили суміш бульйону, культури та ДМСО у співвідношенні 10:9:1. У дванадцятий ряд (A₁₂-H₁₂) вносили суміш поживного середовища, культури та антибіотику «Норфлораксацин» в якості 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 Мюлера-Хінтона (МХА).

У чашку Петрі наливали 20±1 см³ агару та давали застигнути протягом 2-3 годин. Далі додавали 1,5±0,1 см³ культури мікроорганізму *Klebsiella pneumoniae* у концентрації 0,5 за стандартом МакФарланда (1,5×10⁸ КУО/см³) та рівномірно розподіляли по всій поверхні чашки Петрі, давали постояти чашкам 20-30 хвилин для застигання агару. Потім на стерильні диски з фільтрувального паперу з діаметром пор 0,22 мкм наносили по 0,01±0,00002 см³ речовин на диск у концентраціях 0,41±0,0003 мг/см³, 0,041±0,0002 мг/см³, 0,0041±0,00001 мг/см³ та 0,00041±0,0000002 мг/см³ та розкладали на чашки у кількості 6 дисків на чашку. Далі інкубували чашки Петрі протягом 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 $35 \pm 2^\circ\text{C}$ впродовж 20–24 годин.

Через 20–24 години робили облік результатів згідно методики [14].

Статистичну обробку проводили за допомогою загальноприйнятих методів статистики з використанням комп'ютерної програми «Microsoft Excel 7.0».

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що речовини класу трициклічних триазинів проявили антибактеріальну активність по відношенню до *Klebsiella pneumoniae*. Крім цього, визначена мінімальна інгібуюча концентрація та діаметр зон затримки росту сполук для тест-культури *Klebsiella pneumoniae* (табл. 2 та 3).

Таблиця 2

Результати визначення мінімальної інгібуючої концентрації трициклічних триазинів для культури *Klebsiella pneumoniae* методом серійних мікророзведень, $M \pm m$, $n=6$

Лаб. шифр речовини	МІК, мг/см ³	МІК «Норфлорксацин», мкг/см ³	МІК ДМСО, мг/см ³
ОДИ-44	0,0041±0,000024	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-45	0,0041±0,000015	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-46	0,0041±0,000019	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-48	0,0041±0,000021	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-50	0,41±0,0001	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-51	0,041±0,00002	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-54	0,41±0,0003	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-56	0,041±0,00023	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-57	0,0041±0,000011	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-58	0,41±0,0001	0,0005±0,00009	> 0,41
ОДИ-60	0,41±0,00023	0,0005±0,00009	> 0,41

Примітка: МІК – мінімальна інгібуюча концентрація.

Таблиця 3

Визначення антибактеріальної дії трициклічних триазинів відносно *Klebsiella pneumoniae* диско-дифузійним методом, $M \pm m$, $n=6$

Лаб. шифр речовини	Діаметр зон затримки росту, мм	Діаметр зон затримки росту «Норфлорксацин», мм	Діаметр зон затримки росту ДМСО, мм
ОДИ-44	23±0,36	27,0±0,5	< 6
ОДИ-45	24±0,36	26,0±0,5	< 6
ОДИ-46	23,5±0,22	27,0±1	< 6
ОДИ-48	24,6±0,21	27,0±0,5	< 6
ОДИ-50	9,8±0,31	26,0±0,5	< 6
ОДИ-51	17,5±0,5	27,0±0,5	< 6
ОДИ-54	8,8±0,31	27,0±1	< 6
ОДИ-56	17,8±0,55	27,0±1	< 6
ОДИ-57	23±0,36	26,0±0,5	< 6
ОДИ-58	10±0,36	27,0±0,5	< 6
ОДИ-60	8,8±0,36	27,0±0,8	< 6

Хімічні сполуки класу трициклічних триазинів, що досліджувалися, проявили активність по відношенню до *Klebsiella pneumoniae*, проте найбільшу активність мали речовини ОДИ-44, ОДИ-45, ОДИ-46, ОДИ-48 та ОДИ-57 із МІК 0,0041 мг/см³. Сполуки ОДИ-51 та ОДИ-56 проявили активність у концентрації 0,041 мг/см³. Низьку активність проявили сполуки ОДИ-50, ОДИ-54, ОДИ-58 та ОДИ-60 зі значенням МІК 0,41 мг/см³. МІК «Норфлораксацину» у відношенні до *Klebsiella pneumoniae* сягав значення 0,0005±0,00009 мкг/см³.

При визначенні антибактеріальної активності методом дифузії в агар встановлено, що найбільш активними по відношенню до *Klebsiella pneumoniae* виявилися сполуки ОДИ-44 із зоною затримки росту 23±0,36 мм, ОДИ-45 із зоною затримки росту 24±0,36 мм, ОДИ-46 із зоною затримки росту 23,5±0,22 мм, ОДИ-48 із зоною затримки росту 24,6±0,21 мм та ОДИ-57 із зоною затримки росту 23±0,36 мм. Антибактеріальну дію середнього ступеня проявили речовини ОДИ-51 із значенням зони затримки росту 17,5±0,5 мм та ОДИ-56 із значенням зони затримки росту 17,8±0,55 мм. Слабку протимікробну активність мали сполуки ОДИ-50 із діаметром зони затримки росту 9,8±0,31 мм, ОДИ-54 із діаметром зони затримки росту 8,8±0,31 мм, ОДИ-58 із діаметром зони затримки росту 10±0,36 мм та ОДИ-60 із діаметром зони затримки росту 8±0,36 мм.

На основі отриманих даних встановлено, що серед сполук класу трициклічних триазинів найбільш активними виявилися сполуки ОДИ-44, ОДИ-45, ОДИ-46, ОДИ-48 та № ОДИ-57. Ця активність підтверджена при дослідженні методом серійних мікророзведень та диско-дифузійним методом. Із вищенаведеного було зроблене припущення, що висока активність сполук ОДИ-44, ОДИ-45, ОДИ-46, ОДИ-48 та ОДИ-57 може бути обумовлена наявністю замінників (наприклад, COOH-, CH₃-груп та ін.) у хімічної структури речовин.

Висновки та перспективи подальших досліджень:

1. Хімічні сполуки групи трициклічних триазинів проявляють антибіотичну активність по відношенню до *Klebsiella pneumoniae*.

2. Найбільш перспективними з вивчених сполук для подальших досліджень з метою створення фармацевтичних форм вважаємо сполуки ОДИ-44, ОДИ-45, ОДИ-46, ОДИ-48 та ОДИ-57.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дорофеев К.А. Клебсиеллы и клебсиеллезы / К.А. Дорофеев. – Киров: Кировский сельскохозяйственный институт. – 1961. – 16 с.
2. Каблукова Е.К. Особенности течения энтероколитов вызванных условно-патогенными энтеробактериями, в сочетании с острой вирусной инфекцией / Е.К. Каблукова, М.П. Дергилева, М.В. Цвик // Кишечные инфекции. – Каев: Здоровье. – 1988. – № 20. – С. 63–65.
3. Bukholm G., Bergh M., Degré M. Hep-2 cells alters the adhesive ability of *Pseudomonas aeruginosa* / G. Bukholm, M. Bergh, M. Degré // APMIS. – 1988. – № 96 (11). – P. 1043-1048.
4. Mahtab A. Isolation and characterization of antibiotic resistant bacterial strains from clinical isolates / A. Mahtab, Wajia Nagvi, Habib Hawue // Indian J. Microbiol. – 1985. – Vol. 25, № 3–4. – P. 118–124.

5. Doyle M.P. Antimicrobial resistance: implications for the food system / M.P. Doyle // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* – 2006. – № 5. – P. 71 – 137.
6. Yeh P.J. Drug interactions and the evolution of antibiotic resistance / P.J. Yeh, M.J. Hegreness, A.P. Aiden, R. Kishnov // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2009. – № 5. – P. 460-466.
7. Lenski R.E. The cost of antibiotic resistance – from the perspective of bacterium / R.E. Lenski, D.J. Chadwick, J. Goode // *Antibiotic Resistance: Origins, Evolution, Selection and Spread* Chichester: Wiley and Sons. – 1997. – P. 131-151.
8. Petkovic H. Genetics of *Streptomyces rimosus*, the oxytetracycline producer / H. Petkovic, J. Cullum, D. Hranueli, I.S. Hunter, N. Peric-Concha, J. Pigas, A. Thamchaipenet, D. Vujaklija, P.F. Long // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2006. – № 70. – P. 704-728.
9. Benveniste R. Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistance bacteria / R. Benveniste, J. Daves // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1973. – № 70. – P. 2276-2280.
10. Rita R. Colwell. Climate, Infectious Disease and Health: An Interdisciplinary Perspective [Електронний ресурс] / [Colwell Rita R., Patz Jonathan A.] // The Society. – 1994. – Режим доступу: <http://www.asm.org/ASM/files/CCPAGECONTENT/DOCFILENAME/000005962/antibiot%5B1%5D>.
11. Яковлев В.П. Перспективы создания и внедрения новых антимикробных препаратов / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев // *Инф. антимикроб. терапия.* – 2002. – № 4 (2). – С. 24–30.
12. Devasahayam G. Newer antibacterial drugs for a new century / G. Devasahayam, W.M. Scheld, P.S. Hoffman // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2010. – № 19. – P. 215-234.
13. Брицун В.М. Антимікробні властивості 2-арил-2,3-дигідро-4н-[1,3]тіазино[3,2-*а*]бензімідазол-4-онів та їх похідних / В.М. Брицун, О.І. Майборода // *Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів «Фармація України. Погляд у майбутнє»* (15-17 вер., 2010 р., Нац. фарм. ун-т, м. Харків, Україна) – Х: НФаУ, 2010. – Т.1. – с. 20.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Метод. указания. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.—91 с.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРИЦИКЛИЧНЫХ ТРИАЗИНОВ ПО ОТНОШЕНИЮ К *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* / Бабкина М.М., Пальчиковская Л.И., Васильченко А.В., Дерябин О.Н., Тарасов А.А.

*Результаты исследований, приведенные в статье, касаются изучения антибактериальной активности веществ класса трициклических триазинов в отношении к *Klebsiella pneumoniae*. Исследования были проведены диско-диффузионным методом и методом серийных микроразведений. Установлено, что трициклические триазины являются активными в отношении *Klebsiella pneumoniae*. Так, наиболее активными среди исследуемых веществ оказались соединения ОДИ-44 (3-оксо-2,3-дигидро-1Н-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензотиазин-7-карбоновая кислота), ОДИ-45 (7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензотиазин-9-карбоновая кислота), ОДИ-46 (2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-пиримидо[4,5-*b*][1,4]бензотиазин-7-карбоновая кислота), ОДИ-48 (3-(диметиламино)-2Н-[1,2,4]триазино[6,5-*b*][1,4]бензотиазин-8-карбоновая кислота) и ОДИ-57 (7-метил-3-оксо-*N*-[4-(трифторметил)]-2,3-дигидро-1Н-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензотиазин-9-карбоксамид)*

со значением МИК 0,0041 мг/см³ и диаметром зон задержки роста от 23±0,36 мм до 24,6±0,21 мм.

Ключевые слова: антибактериальная активность, трициклические триазины, *Klebsiella pneumoniae*, минимальная ингибирующая концентрация, зоны задержки роста

DETERMINATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF TRHEECYCLIC TRIAZINES AGAINST *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* / Babkina M.M., Palchykovska L.G., Vasylichenko O.V., Deriabin O.M., Tarasov O.A.

Introduction. Nowadays the important task for scientists is to intensify search for new compounds with antimicrobial activity of different chemical classes what can be used as a base for creating new antimicrobial drugs. The results suggest that a way to search the new perspective and approaches to the development of innovative synthetic drugs lies in the field of analysis of newly synthesized compounds.

The goal of the work was to study antibacterial properties of substances of threecyclic triazines class compounds towards *Klebsiella pneumoniae*.

Materials and methods. In this work it was used the substances of class of threecyclic triazines and *Klebsiella pneumoniae* pathogen. In the research disco-diffusion method and method of serial microdilution were used.

Results of research and discussion. It was detected that threecyclic triazines had sufficient activity against *Klebsiella pneumoniae*. The most active among the tested substances were compounds ODI-44, ODI-45, ODI-46, ODI-48 and ODI-57 with MIC 0.0041 mg/cm³ and growth inhibition zone from 23±0.36 mm to 24.6±0.21 mm.

Conclusion and prospects for further research:

1. It was revealed that chemical compounds of threecyclic triazines showed antimicrobial activity against *Klebsiella pneumoniae*.

2. The most promising compounds are ODI-44 (3-oxo-2,3-dihydro-1H-[1,2,4]triazino[5,6-b][1,4]benzothiazine-7-carboxylic acid), ODI-45 (7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-[1,2,4]triazino[5,6-b][1,4]benzothiazine-9-carboxylic acid), ODI-46 (2,4-dioxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-pyrimido[4,5-b][1,4]benzothiazine-7-carboxylic acid), ODI-48 (3-(dimethylamino)-2H-[1,2,4]triazino[6,5-b][1,4]benzothiazine-8-carboxylic acid) and ODI-57(7-methyl-3-oxo-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-[1,2,4]triazino[5,6-b][1,4]benzothiazine-9-carboxamide) and they can be considered as a candidates for future research.

Keywords: antibacterial activity, threecyclic triazines, *Klebsiella pneumoniae*, minimal inhibitory concentration, zones of growth inhibition

REFERENCES

1. Dorofeev, K.A. (1961). Klebsielly i klebsielezy [Klebsiella's and klebsiellesis]. *Kirovskii sel'skokhoziaistvennyi institute*. – Kirov's agricultures institute [in Russian].
2. Kablukova, E.K., Dergileva, M.P. & Tsvik, M.V. (1988). Osobennosti techeniya enterokolitov vizvannih enterobakteriyamii, v sochitanii s ostroi virusnoi infekciej [Features flow enterocolitics caused by opportunistic enterobacteria, in combination with an acute viral infection]. *Kishechnie infekcii*. – *Intestinal infections*, 20, 63-65 [in Russian].
3. Bukholm, G., Bergh, M. & Degré, M. (1988). Hep-2 cells alters the adhesive ability of *Pseudomonas aeruginosa*. *APMIS*, 96 (11), 1043–1048.
4. Mahtab, A. (1985). Isolation and characterization of antibiotic resistant bacterial strains from clinical isolates. *Indian J. Microbiol.*, 25, № 3–4, 118–124.
5. Doyle, M.P. (2006). Antimicrobial resistance: implications for the food system. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 5, 71–137.
6. Yeh, P.J., Hegreness, M.J., Aiden, A.P. & Kishnov, R. (2009). Drug interactions and the evolution of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.*, 5, 460–466.

7. Lenski, R.E., Chadwick, D.J. & Goode, J. (1997). The cost of antibiotic resistance – from the perspective of bacterium. *Antibiotic Resistance: Origins, Evolution, Selection and Spread Chichester: Wiley and Sons.*, 131–151.
8. Petkovic, H., Cullum, J., Hranueli, D., Hunter, I.S., & Peric-Concha, N. et all. (2006). Genetics of *Streptomyces rimosus*, the oxytetracycline producer. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 70, 704–728.
9. Benveniste, R. & Daves, J. (1973). Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistance bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70, 2276–2280.
10. Rita R., Colwell. & Jonathan, A. Patz. (1994). Climate, Infectious Disease and Health: An Interdisciplinary Perspective. *The Society.* – Retrieved from: <http://www.asm.org/ASM/files/CCPAGECONTENT/DOCFILENAME/000005962/antibiot%5B1%5D>.
11. Yakovlev, V.P. & Yakovlev, S.V. (2002). Perspektivu sozdaniya i vnedreniya novukh antimicrobnikh preparatov [Prospects for the creation and introduction of new antimicrobial preparations]. *Inf. antimicrob. terapija – Inf. antimicrob. therapy*, 4 (2), 24–30 [in Russian].
12. Devasahayam, G., Scheld, W.M. & Hoffman, P.S. (2010). Newer antibacterial drugs for a new century. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 19, 215–234.
13. Britsun, V.M. & Maiboroda, O.I. (2010). Antimicrobni vlastivosti 2-aril-2,3,-dihidro-4n-[1,3]tiazino[3,2- α]benzimidazol-4-oniv ta ikh pohidnikh [Antimicrobial properties of 2-aryl-2,3-dihydro-4n-[1,3]tiazyno[3,2- α]benzimidazole-4-ones and their derivatives]. Processing from Pharmacy of Ukraine. Future Outlook: *Materialyi VII Natsionalnogo zizdy farmacevtiv (15-17 veresnya 2010 roky) – Materials of VII National Congress of Pharmacists.* (pp 20). Kharkiv: NPhaY [in Ukraine].
14. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibacterial'nym preparatam [Determination of the susceptibility of microorganisms to antimicrobial agents]. (2004). *Manual.* Moscow: Federal'nyi tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rosii [in Russian].