

ВИВЧЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ МОДИФІКОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

М. М. Бабкіна*

Інститут ветеринарної медицини НААН

Досліджено антибактеріальну активність нових модифікованих сполук класів моноциклічних триазинів, хінолінів, трициклічних триазинів, заміщених акридонів, незаміщених акридонів, полізаміщених акридонів, незаміщених тіоксантонів, заміщених феназінів, амідів триазин-пропанкарбонової кислоти. Знайдені речовини, які таку активність мають та була визначена мінімальна інгибуюча концентрація цих речовин.

Ключові слова: МІКРООРГАНІЗМИ, МОДИФІКОВАНИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ, АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ, *ESCHERICHIA COLI*, МІНІМАЛЬНА ІНГІБУЮЧА КОНЦЕНТРАЦІЯ

На сьогоднішній день основним методом лікування та профілактики захворювань, викликаних патогенними бактеріями є застосування різноманітних груп хімічних препаратів із антибактеріальною активністю [1]. Але вже через десять років після впровадження антибіотиків у клінічну практику почали з'являтися поодинокі повідомлення про розвиток зниження чутливості до них мікроорганізмів [2].

Антибіотикорезистентність основних збудників інфекційних захворювань є однією з найбільших проблем сучасної ветеринарної медицини. Швидкість, з якою формується і розповсюджується стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, вражає. Препарати, які ще декілька років тому були ефективними, сьогодні втрачають свої позиції і їх використання вимушено обмежується. Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони здоров'я, швидке підвищення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів загрожує підірвати основи охорони здоров'я, зроблені медичною наукою протягом останніх 50 років. Проблема розповсюдження мікробної стійкості є глобальною і безпосередньо пов'язана із частотою застосування антибіотиків у клінічній практиці. Останніми роками значно збільшилась кількість повідомлень у вітчизняній та зарубіжній літературі про утворення резистентних штамів, в тому числі мультирезистентності, до антибіотиків першого та другого покоління [4, 6].

Крім того, характер резистентності, яка утворюється серед важливих патогенних мікроорганізмів, коливається, в залежності від географічної локалізації та часу. Наприклад, широке застосування тетрацикліну в багатьох районах світу, призвело до розвитку резистентності до цього антибіотика [3].

Найчастіше використовують антибіотики природного походження, але в останні роки синтетичні антибіотики набувають все більш важливого значення [5]. Основним шляхом отримання нових антибіотиків, стала модифікація вже існуючих препаратів. Досліджуються багато інших речовин для виявлення їхньої активності на резистентних бактеріях. Слід відмітити, що повністю синтетичні антибіотики зазвичай не викликають такої явної резистентності, як природні препарати [3].

Майже в усіх країнах світу ведуться пошуки нових речовин (препаратів) для боротьби з мікроорганізмами [4, 6].

Тому проблема контролювання розвитку стійкості до протимікробних препаратів є темою Всесвітнього дня здоров'я 2011 року. Всесвітня організація охорони здоров'я розробляє всеохоплюючий набір стратегій для того, щоб національні міністерства охорони здоров'я могли працювати майже з усіма зацікавленими сторонами. Це повинно покласти

*Науковий керівник: Головка А.М., доктор ветеринарних наук, академік НААН

початок діям зі стримання стійкості мікробів, підвищенню інформування та освіти, а також відстежуванню та контролюванню розвитку стійкості. Доки не буде розроблено повного комплексу заходів, направлених на вирішення проблеми, неконтрольоване застосування антибіотиків буде продовжуватися. Регулювання, освіта та охорона здоров'я, які враховують соціально-культурні та економічні фактори, які використовують поліпшений глобальний обмін інформацією, повинні бути найважливішими компонентами нових зусиль зі стримання подальшого розвитку стійкості до протимікробних препаратів [3].

Матеріали і методи

Для досліджень було використано культура мікроорганізмів *Escherichia coli* (штам 1257) із колекції IBM НААН. Для культивування *Escherichia coli* застосовували м'ясо-пептоний бульйон (МПБ) («БіоКомпас-С», Росія). Спочатку вирощували добову культуру мікроорганізмів. Розводили культуру до концентрації 0,5 за стандартом Макфарланда.

Речовини розчиняли у диметилсульфоксиді (ДМСО) до кінцевої концентрації 10 мг/1 мл. Досліди проводились у полістиролових планшетах на 96 лунок (Sarstedt, Germany).

У перший ряд (A₁-H₁) додавали МПБ (100 мкл), у другий ряд (A₂-H₂) додавали контроль культури, у третій ряд (A₃-H₃) додавали суміш середовища (бульйону), культури та ДМСО у співвідношенні 10:9:1, у дванадцятий ряд (A₁₂-H₁₂) додавали суміш середовища (бульйону), культури та антибіотику енрофлоксацину (5 %) у співвідношенні 10:9:1. В інші ряди додавали суміш середовища (бульйону), культури та досліджуваної речовини у співвідношенні 10:9:1.

Речовину, яку досліджували, додавали у дві лунки поспіль. Після цього планшети інкубували у термостаті за температури 35,5±0,5 °C протягом 24 години.

Результати й обговорення

У результаті проведених досліджень дані антибактеріальної активності речовин наведені у таблиці. Серед моноциклічних триазинів найбільш активним виявився 6-[(4-бутилфеніл)аміно]-1,2,4-триазино-3,5(2*H*,4*H*)-діон та 6-[(4-ізопропоксифеніл)аміно]-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-діон, серед хінолонів — 6,7-дифтор-3-гідрокси-2-метилхінолін-4(1*H*)-он, 6-хлор-3-гідрокси-2-метилхінолін-4(1*H*)-он, 3-гідрокси-8-нітро-2-фенілхінолін-4(1*H*)-он, 6-хлор-3-гідрокси-2-фенілхінолін-4(1*H*)-он та 2-(4-амінофеніл)-3-гідроксибензо[*g*]хінолін-4(1*H*)-он. Серед трициклічних триазинів антибактеріальну активність виявили 7-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1*H*-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензотіазин-9-карбонова кислота, 3-оксо-*N*-[4-(трифторметил)феніл]-2,3-дигідро-1*H*-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензотіазин-7-карбоксамід та 7-метил-3-оксо-*N*-піридин-2-ил-2,3-дигідро-1*H*-[1,2,4]триазино-[5,6-*b*][1,4]бензотіазин-9-карбоксамід. Серед заміщених акридонів найбільш активні -5-фтор-9-оксо-*N*-піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід, *N*-(4-бутилфеніл)-2,7-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід, *N*-(4-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід, 2-хлор-5-фтор-9-оксо-*N*-піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід, 2,5-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбонова кислота, 2,5-дифтор-9-оксо-*N*-піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід. Серед не заміщених акридонів антибактеріальну активність по відношенню до *E. coli* мають 9-оксо-*N*-[4-(трифторметил)феніл]-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід, метил 3-{[(9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-ил)карбоніл]аміно}бензоат, 9-оксо-*N*-піридин-3-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід та *N*-(6-метилпіридин-2-ил)-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід. Серед полізаміщених акридонів найбільш активними виявилися 9-[(3,4-диметилфеніл)аміно]-*N*-фенілакрідін-4-карбоксамід, 9-[(2,4-диметилфеніл)аміно]-*N*-фенілакрідін-4-карбоксамід та 9-хлор-*N*-(4-метилфеніл)акридин-4-карбоксамід.

Результати досліджень антибактеріальної активності речовин ($M \pm m$, $n=5$)

Клас речовин	Хімічна назва речовини	Мінімальна інгібуюча концентрація (мкг/10мкл)
Моноциклічні триазини	6-[(4-гідроксифеніл)аміно]-1,2,4-триазин-3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-діон	0,1 \pm 0,03
	6-[(4-ізопропоксибеніл)аміно]-1,2,4-триазин-3,5(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-діон	100,0 \pm 0,3
Хінолони	6,7-дифтор-3-гідрокси-2-метилхінолін-4(1 <i>H</i>)-он	100,0 \pm 0,1
	6-хлор-3-гідрокси-2-метилхінолін-4(1 <i>H</i>)-он	10,0 \pm 0,1
	3-гідрокси-8-нітро-2-фенілхінолін-4(1 <i>H</i>)-он	10,0 \pm 0,2
	6-хлор-3-гідрокси-2-фенілхінолін-4(1 <i>H</i>)-он	1,0 \pm 0,02
	2-(4-амінофеніл)-3-гідроксибензо[<i>g</i>]хінолін-4(1 <i>H</i>)-он	10,0 \pm 0,1
Трициклічні триазини	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	1,0 \pm 0,2
	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	1,0 \pm 0,1
	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	1,0 \pm 0,3
Заміщені акридоні	5-фтор-9-оксо- <i>N</i> -піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	10 \pm 0,1
	<i>N</i> -(4-бутилфеніл)-2,7-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	10 \pm 0,1
	<i>N</i> -(4-бутилфеніл)-2-хлор-5-фтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	0,1 \pm 0,03
	2-хлор-5-фтор-9-оксо- <i>N</i> -піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	100 \pm 0,05
	2,5-дифтор-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбонова кислота	100 \pm 0,03
	2,5-дифтор-9-оксо- <i>N</i> -піридин-4-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	100 \pm 0,02
Не заміщені акридоні	9-оксо- <i>N</i> -[4-(трифторметил)феніл]-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	100 \pm 0,01
	метил 3-{[(9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-ил)карбоніл]аміно}бензоат	10 \pm 0,3
	9-оксо- <i>N</i> -піридин-3-ил-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	10 \pm 0,025
	<i>N</i> -(6-метилпіридин-2-ил)-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбоксамід	10 \pm 0,01
Не заміщені тіоксанти	<i>N</i> -(4-метилпіридин-2-ил)-9-оксо-9 <i>H</i> -ксантен-4-карбоксамід	100 \pm 0,025
Заміщені феназини	9-метокси- <i>N</i> -фенілфеназин-1-карбоксамід	10 \pm 0,015
	9-метокси- <i>N</i> -(2-метилфеніл)феназин-1-карбоксамід	10 \pm 0,03
	<i>N</i> -(3,5-дихлорфеніл)-9-метоксифеназин-1-карбоксамід	100 \pm 0,02
	9-метокси- <i>N</i> -[2-(трифторметил)феніл]феназин-1-карбоксамід	0,1 \pm 0,03
	<i>N</i> -(4-бутилфеніл)-9-метоксифеназин-1-карбоксамід	10 \pm 0,2
	9-метил- <i>N</i> -фенілфеназин-1-карбоксамід	100 \pm 0,15
	<i>N</i> -(3,5-діметилфеніл)-9-метилфеназин-1-карбоксамід	1 \pm 0,02
	9-метил- <i>N</i> -(4-метилпіридин-2-ил)феназин-1-карбоксамід	1 \pm 0,01
Аміди триазин-пропанової кислоти	<i>N</i> -(2,5-діметилфеніл)-3-(3,5-діоксі-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-тріазин-6-іл)пропанамід	100 \pm 0,02
	<i>N</i> -(3,5-діметилфеніл)-3-(3,5-діоксі-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-тріазин-6-іл)пропанамід	0,1 \pm 0,025
	<i>N</i> -(2,3-дихлорфеніл)-3-(3,5-діоксі-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-тріазин-6-іл)пропанамід	100 \pm 0,01
Полізаміщені акридоні	9-[(3,4-діметилфеніл)аміно]- <i>N</i> -фенілакридин-4-карбоксамід	10 \pm 0,1
	9-[(2,4-діметилфеніл)аміно]- <i>N</i> -фенілакридин-4-карбоксамід	10 \pm 0,25
	9-хлор- <i>N</i> -(4-метилфеніл)акридин-4-карбоксамід	10 \pm 0,15

Серед не заміщених тіоксантонів антибактеріальну активність виявив *N*-(4-метилпіридин-2-ил)-9-оксо-9*H*-ксантен-4-карбоксамід, а серед заміщених феназінів — 9-метокси-*N*-фенілфеназін-1-карбоксамід, 9-метокси-*N*-(2-метилфеніл)феназін-1-карбоксамід, *N*-(3,5-дихлорфеніл)-9-метоксифеназін-1-карбоксамід, 9-метокси-*N*-[2-(трифторметил)феніл]феназін-1-карбоксамід, *N*-(4-бутилфеніл)-9-метоксифеназін-1-карбоксамід, 9-метил-*N*-фенілфеназін-1-карбоксамід, *N*-(3,5-діметилфеніл)-9-метилфеназін-1-карбоксамід, 9-метил-*N*-(4-метилпіридин-2-ил)феназін-1-карбоксамід та *N*-(2-хлорпіридин-3-ил)-9-метилфеназін-1-карбоксамід. Серед амідів триазин-пропанкарбонової кислоти антибактеріальну активність по відношенню до *E.coli* мають *N*-(2,5-діметилфеніл)-3-(3,5-діоксі-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-тріазин-6-іл)пропан амід, *N*-(3,5-діметилфеніл)-3-(3,5-діоксі-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-тріазин-6-іл)пропан амід та *N*-(2,3-дихлорфеніл)-3-(3,5-діоксі-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-тріазин-6-іл)пропан амід.

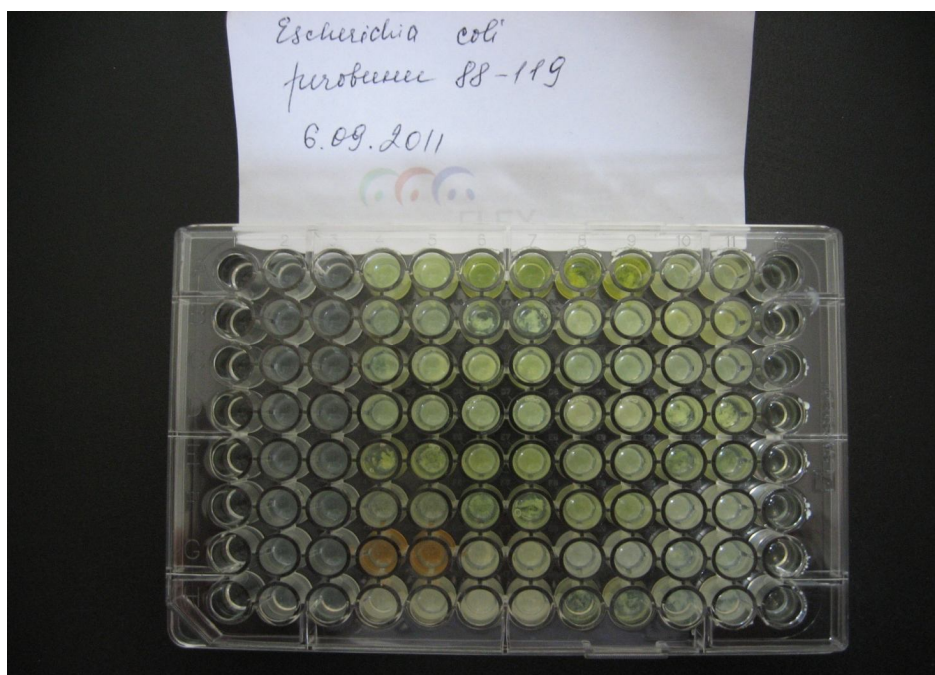


Рис. Результати досліджень антимікробної активності модифікованих гетероциклічних сполук по відношенню до *E.coli*

Висновки

У результаті проведених досліджень була виявлена антибактеріальна активність речовин різних класів та знайдена їхня мінімальна інгібуюча концентрація.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується визначити дію речовин, які мають антибактеріальну активність на культурах клітин FLK та Vero.

M. M. Babkina

INVESTIGATION OF THE ANTIMICROBIAL ACTION OF THE NEW SYNTHESIZED MODIFIED COMPOUNDS

S u m m a r y

The newly synthesized compounds classes monocyclical triazines, quinolones, threecyclical treazines, substituted acridones, not substituted acridones, multisubstituted acridones, not

substituted thioxanthenes, substituted phenazines, amides of triazine-propancarboxylic acid antimicrobial action were tested. It was detected the antimicrobial action and minimal inhibiting concentration of the tested compounds.

М. М. Бабкина

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

А н н о т а ц и я

Исследована антибактериальная активность новых модифицированных соединений классов моноциклических триазинов, хинолонов, трициклических триазинов, замещенных акридонов, незамещенных акридонов, полизамещенных акридонов, незамещенных тиоксантонов, замещенных феназинов, амидов триазин-пропанкарбоновой кислоты. Найдены вещества, которые имеют такую активность и была определена минимальная ингибирующая концентрация этих соединений.

1. *Покровский В. И.* Медицинская микробиология / В. И. Покровский. — М. : ГЭОТАР МЕД, 2002. — 765 с.

2. *Нетьяженко В. З.* Особливості застосування антибіотиків у сучасних умовах та засоби раціональної антибіотикотерапії / В. З. Нетьяженко, О. М. Пленова, Т. Й. Мальчевська // Мистецтво лікування. — 2003. — № 5. — С. 38–46.

3. Методи загальної бактеріології : пер. з англ. / Під ред. Ф. Герхардта та ін. — М. : Мір, 1983. — 536 с.

4. *Фещенко Ю. І.* Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення / Ю. І. Фещенко, М. І. Гуменюк, О. С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2010. — № 1–2 (23). — С. 4–10.

5. *Дзюблик Я. О.* Антибіотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: Огляд результатів дослідження soag та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні / Я. О. Дзюблик // Український пульмологічний журнал. — 2010. — № 4. — С. 33–35.

6. *Бріан Л. Є.* Бактеріальна резистентність та чутливість до хіміопрепаратів : пер. з англ. А. Я. Івлева / Л. Є. Бріан. — М. : Медицина, 1984. — 272 с.

Рецензент: Тарасов О. А., кандидат ветеринарних наук, завідувач сектором біотехнології Інституту ветеринарної медицини НААН

Рецензент: завідувач лабораторії біотехнології мікроорганізмів речовин, кандидат біологічних наук, Стефанишин О. М.