

ОЦІНКА АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК КЛАСУ ХІНОЛОНІВ СТОСОВНО *PASTEURELLA MULTOCIDA*

М. М. Бабкіна¹, Л. Г. Пальчиковська², О. В. Васильченко², О. М. Дерябін³, О. А. Тарасов⁴
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 і штамів мікроорганізмів,
вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151, Україна

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

У статті подані результати досліджень антибактеріальної активності та визначення мінімальних інгібуючих концентрацій речовин класу хінолонів методом серійних мікророзведень стосовно *Pasteurella multocida*. Проведено дослідження з визначення антибіотичної активності речовин класу хінолонів диско-дифузійним методом. Встановлено наявність антибактеріальної активності хінолонів до музейної тест-культури *Pasteurella multocida* та наявність у *Pasteurella multocida* чутливості до досліджуваних сполук.

У роботі використані похідні групи хінолонів, які є представниками групи синтетичних антибіотичних речовин, що є похідними 4-хінолону і мають в своєму складі піперазиновий цикл. Для проведення досліджень було відібрано одинадцять найбільш перспективних сполук, які відрізнялися положенням та групою радикалів, що ймовірно підвищило антимікробну дію стосовно тестового мікроорганізму *Pasteurella multocida*.

У результаті проведених досліджень була визначена мінімальна інгібуюча концентрація та зони затримки росту речовин класу хінолонів. Мінімальна інгібуюча концентрація коливалася в межах від $0,41 \pm 0,00011$ мг/см³ до $0,00041 \pm 0,000001$ мг/см³, а діаметр зон затримки росту — від $8,5 \pm 0,43$ мм до $27,8 \pm 0,3$ мм.

Найактивнішою стосовно *Pasteurella multocida* серед речовин класу хінолонів, що досліджувалися, була сполука ОДИ-39 (9-фтор-3-метил-10-(4-метилпіперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигідро-7Н-[1,4]оксазин[2,3,4-іj]хінолін-6-карбонова кислота) з мінімальною інгібуючою концентрацією $0,00041$ мг/см³ та діаметром зони затримки росту $27,8 \pm 0,3$ мм. Сполуки ОДИ-20, ОДИ-26, ОДИ-28, ОДИ-29, ОДИ-34, ОДИ-36, ОДИ-37, ОДИ-38 та ОДИ-43, які відрізняються природою та положенням радикалів, проявили низьку активність у мінімальній концентрації $0,41$ мг/см³. Діаметри зон затримки росту цих сполук становили від $8,5 \pm 0,43$ мм до $12,8 \pm 0,6$ мм. Сполуки ОДИ-16, ОДИ-17, ОДИ-18, ОДИ-19, ОДИ-21, ОДИ-22, ОДИ-23, ОДИ-25, ОДИ-27, ОДИ-30, ОДИ-31, ОДИ-32, ОДИ-33, ОДИ-35, ОДИ-40, ОДИ-41, ОДИ-42 не проявили активності стосовно *Pasteurella multocida*.

Ключові слова: МІКРООРГАНІЗМ, *PASTEURELLA MULTOCIDA*, МІНІМАЛЬНА ІНГІБУЮЧА КОНЦЕНТРАЦІЯ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ, ХІНОЛОНИ

EVALUATION OF ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS OF QUINOLONE CLASS AGAINST *PASTEURELLA MULTOCIDA*

М. М. Babkina¹, L. G. Palchykovska², O. V. Vasylychenko², O. M. Deriabin³, A. A. Tarasov⁴
pharmwork@ukr.net

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

²Institute of Molecular Biology and Genetics National Academy of Sciences 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 article describes the results of the study of antibacterial activity and determination of minimum inhibitory concentrations of quinolone class by microdilution method against Pasteurella multocida. The antimicrobial activity of the quinolone class of substances was investigated by disk diffusion method. The existence of antibacterial activity of quinolones to museum test culture of Pasteurella multocida and the presence of the susceptibility in Pasteurella multocida to investigated compounds have been established.

The derivatives of quinolone class which belong to synthetic antibiotic substances of 4-quinolone derivative and contain the piperazin circle in their structure were used. Eleven the most perspective substances with different positions and radical group compositions were chosen that probably strengthened their antimicrobial action toward tested microorganism Pasteurella multocida.

As result of investigations it was identified the minimum inhibitory concentration and growth inhibition zone of substances of chinolone class. The minimum inhibitory concentration was detected at range from $0,41 \pm 0,00011$ mg/cm³ to $0,00041 \pm 0,000001$ mg/cm³ and growth zone diameter was at range from $8,5 \pm 0,43$ mm to $27,8 \pm 0,3$ mm.

ODI-39 (9-fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinoline-6-carboxylic acid) was the most active compound among the tested substances of quinolone class with a minimum inhibitory concentration $0,00041$ mg/cm³ and the diameter of growth inhibition zone $27,8 \pm 0,3$ mm. The compounds ODI-20, ODI-26, ODI-28, ODI-29, ODI-34, ODI-36, ODI-37, ODI-38 and ODI-43 which differ by nature and position of the radicals demonstrated low level of antibacterial activity with a minimum concentration $0,41$ mg/cm³. The diameters of the zones of growth inhibition by these compounds varied from $8,5 \pm 0,43$ mm to $12,8 \pm 0,6$ mm. The compounds ODI-16, ODI-17, ODI-18, ODI-19, ODI-21, ODI-22, ODI-23, ODI-25, ODI-27, ODI-30, ODI-31, ODI-32, ODI-33, ODI-35, ODI-40, ODI-41, ODI-42 did not demonstrate any activity against Pasteurella multocida.

Keywords: MICROORGANISM, PASTEURELLA MULTOCIDA, MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION, ANTIBACTERIAL PROPERTIES, QUINOLONES

ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КЛАССА ХИНОЛОНОВ В ОТНОШЕНИИ К PASTEURELLA MULTOCIDA

М. М. Бабкина¹, Л. И. Пальчиковская², А. В. Васильченко², О. Н. Дерябин³, А. А. Тарасов⁴
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 поданы результаты исследований антибактериальной активности и определения минимальных ингибирующих концентраций веществ класса хинолонов методом серийных разведений в отношении к Pasteurella multocida. Проведены исследования по определению антибактериальной активности веществ класса хинолонов диско-диффузионным методом. Установлено наличие антибактериальной активности хинолонов к музейной тест-культуре Pasteurella multocida, а также наличие у Pasteurella multocida чувствительности к исследованным соединениям.

В работе использованы производные группы хинолонов, которые являются представителями группы синтетических антибиотических веществ, производных 4-хинолонов, и имеют в своем составе пиперазиновый цикл. Для проведения исследований были отобраны одиннадцать наиболее перспективных соединений, которые отличались положением и группой радикалов, что вероятно повысило антимикробное действие в отношении тестового микроорганизма Pasteurella multocida.

В результате проведенных исследований была определена минимальная ингибирующая концентрация и зоны задержки роста исследованных веществ класса хинолонов. Минимальная ингибирующая концентрация составляла от $0,41 \pm 0,00011$ мг/см³ до $0,00041 \pm 0,000001$ мг/см³, и диаметр зон задержки роста — от $8,5 \pm 0,43$ мм до $27,8 \pm 0,3$ мм.

Наиболее активным среди веществ класса хинолонов, которые исследовались, было соединение ОДИ-39 (9-фтор-3-метил-10-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигидро-7Н-[1,4]оксазин[2,3,4-ij]хинолин-6-карбоновая кислота) с минимальной ингибирующей концентрацией $0,00041$ мг/см³ и диаметром зоны задержки роста $27,8 \pm 0,3$ мм. Соединения ОДИ-20, ОДИ-26, ОДИ-28, ОДИ-29, ОДИ-34, ОДИ-36, ОДИ-37, ОДИ-38 и ОДИ-43, которые отличаются природой и положением радикалов, проявили низкую антибактериальную активность в минимальной концентрации $0,41$ мг/см³. Диаметры зон задержки роста этих соединений находились в диапазоне от $8,5 \pm 0,43$ мм до $12,8 \pm 0,6$ мм. Соединения ОДИ-16, ОДИ-17, ОДИ-18, ОДИ-19, ОДИ-21, ОДИ-22, ОДИ-23, ОДИ-25, ОДИ-27, ОДИ-30, ОДИ-31, ОДИ-32, ОДИ-33, ОДИ-35, ОДИ-40, ОДИ-41, ОДИ-42 не проявили активности в отношении *Pasteurella multocida*.

Ключевые слова: МИКРООРГАНИЗМ, PASTEURELLA MULTOCIDA, МИНИМАЛЬНАЯ ИНГИБИРУЮЩАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА, ХИНОЛОНЫ

Pasteurella multocida — мікроорганізм, клітини якого мають форму прямих паличок розміром $0,2-0,4 \times 0,4-2$ мм. Є факультативним анаеробом, нерухливим та грамнегативним мікроорганізмом [1]. Викликає захворювання на пастерельоз.

Пастерельоз — контагіозна інфекційна хвороба тварин багатьох видів, що за гострого перебігу характеризується септичними явищами, фібринозно-геморагічним запаленням легень, плевритом, набряками в різних ділянках тіла, а за підгострого і хронічного — пневмонією, ураженням очей, суглобів, молочних залоз і геморагічним ентеритом. До пастерельозу чутливі усі види домашніх ссавців та птиці, найбільш чутливі — ВРХ, кролі та кури. Захворювання від тварин може передаватися людям [2].

Сьогодні засобами першого вибору боротьби з патогенними бактеріями — збудниками інфекційних хвороб тварин і людей є антибіотичні препарати різних груп [3]. Але однією з найбільших проблем сучасної ветеринарної і гуманної медицини є резистентність до антибіотиків клінічно значущих збудників інфекційних захворювань. Особливу увагу ветеринарної і гуманної медицини привертає поява антибіотикорезистентних форм у *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та інших бактерій, які є причиною зокрема нозокоміальних інфекцій. Важливе значення в епідеміології має можливість мікроорганізмів формувати резистентність одразу до декількох антибіотиків [4].

Проблема поширення стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних речовин є глобальною і безпосередньо пов'язана з інтенсивністю застосування антибіотиків у клінічній практиці. Швидкість, з якою формується і поширюється стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, змушує фармацевтичні компанії до постійного пошуку нових речовин з високою антибактеріальною активністю.

Найважливішими компонентами нових зусиль із запобігання подальшому розвитку стійкості до протимікробних препаратів повинні бути регулювання їх застосування, освіта та охорона здоров'я, які враховують соціально-культурні та економічні фактори [5]. Також одним зі шляхів подолання антибіотикорезистентності є пошук та створення нових біологічно активних сполук, які би мали антибактеріальну і/або антивірусну активність, серед різноманітних хімічних класів [4].

Хінолони — група синтетичних антибіотиків, що є похідними 4-хінолону і мають у своєму складі піперазиновий цикл. Частиною групи хінолонів є фторхінолони, що містять атоми фтору. Хінолони спочатку становили інтерес насамперед як антибактеріальні [6–11] і протималярійні засоби [12].

Першим препаратом групи, який був застосований у клінічній практиці (1962 р.), є налідиксова кислота [13, 14]. До нефторованих хінолонів, що застосовуються у клінічній практиці, належать також піпемідова кислота, оксолінова кислота, піромідієва кислота [13].

Перелічені вище представники групи хінолонів мають вузький спектр дії, що охоплює лише грамнегативні бактерії родини *Enterobacteriaceae* [15–18].

На сьогодні такі антибіотики класу хінолонів, як ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин і офлоксацин, успішно застосовуються для профілактики і лікування широкого спектру мікробних інфекцій [8].

Хінолони діють бактерицидно, порушуючи синтез ДНК у бактеріальних клітинах, блокуючи два життєво важливих ферменти бактерій — ДНК-гіразу та топоізомеразу IV.

Слід зауважити, що формування резистентності мікроорганізмів до хінолонів та фторхінолонів відбувається повільно. Тому питання подальшого пошуку, тестування та вивчення біологічних властивостей антибактеріальних речовин з метою створення нових засобів для боротьби з інфекційними хворобами, безумовно, залишається актуальним.

Мета роботи полягала у порівняльному дослідженні антимікробної активності новосинтезованих речовин класу хінолонів стосовно *P. multocida*.

Матеріали і методи

Для досліджень була використана культура грамнегативного мікроорганізму *P. multocida* (штам № 115) з колекції Національного центру штамів мікроорганізмів Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів. Для культивування культури мікроорганізму *P. multocida*, а також для досліджень методом серійних мікророзведень використовували бульйон Мюлера-Хінтона (МХБ). Сполуки були синтезовані авторами статті в Інституті молекулярної біології і генетики НАН України.

Для проведення досліджень використовували добову культуру мікроорганізму. Далі концентрацію доводили до 0,5 одиниць за стандартом МакФарланда ($1,5 \times 10^8$ КУО/см³) за допомогою 0,9 % розчину NaCl (фізіологічний розчин).

Хімічні сполуки розчиняли у диметилсульфоксиді (ДМСО) до початкової концентрації 0,41±0,003 мг/см³. Досліди проводи-

лись із використанням полістиролових планшетів на 96 лунок (*Sarstedt*, Німеччина) та чашок Петрі.

У перший ряд (A₁–H₁) вносили контроль бульйону у кількості 0,1±0,002 см³, у другий ряд (A₂–H₂) — 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 антибіотика «Норфлоксацин» (ТОВ «Здоров'я», серія 4, контроль 4) як контроль у співвідношенні 10:9:1. У всі 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 год. Далі додавали 1,5±0,1 см³ суспензії *P. multocida* у концентрації 0,5 за стандартом МакФарланда ($1,5 \times 10^8$ КУО/см³) та рівномірно розподіляли по всій поверхні чашки Петрі. Потім на стерильні диски діаметром 6 мм 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 (похибка дозатора) і розкладали на чашки у кількості 6 дисків на чашку. Антибіотик розчиняли у ДМСО і наносили на диски у вигляді рідини в тих самих концентраціях, що й досліджувані сполуки.

Далі чашки Петрі інкубували протягом 2–3 год за температури 25±2 °С для дифундування антимікробних речовин в агар. Після цього планшети та чашки Петрі інкубували у термостаті за температури 35±2 °С протягом 24 год.

Результати й обговорення

Запорукою успішної антибіотикотерапії є визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та вибір найбільш ефективного з них. Для цього потрібно постійно визначати чутливість мікроорганізмів до антибіотиків та проводити пошук нових сполук з антибактеріальною активністю.

Таблиця 1

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації хінолонів для культури *Pasteurella multocida* методом серійних мікророзведень (M±m, n=6)*
Determination of the minimum inhibitory concentration of quinolones for culture of *Pasteurella multocida* by serial microdilution method (M±m, n=6)*

Номер речовини Number of compound	Назва Name	МІК, мг/см ³ MIC, mg/cm ³	МІК «Норфлоксацин», мг/см ³ MIC «Norfloxacin», mg/cm ³	МІК ДМСО, мг/см ³ MIC DMSO, mg/cm ³
ОДИ-20 ODI-20	6-хлор-3-гідрокси-2-метилхінолін-4(1H)-он 6-chloro-3-hydroxy-2-methylquinolin-4(1H)-one	0,41±0,00031	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-24 ODI-24	3-гідрокси-8-нітро-2-фенілхінолін-4(1H)-он 3-hydroxy-8-nitro-2-phenylquinolin-4(1H)-one	0,41±0,00025	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-26 ODI-26	6,7-дифтор-3-гідрокси-2-фенілхінолін-4(1H)-он 6,7-difluoro-3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1H)-one	0,41±0,00015	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-28 ODI-28	7-хлор-3-гідрокси-2-фенілхінолін-4(1H)-он 7-chloro-3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1H)-one	0,41±0,00031	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-29 ODI-29	6-хлор-3-гідрокси-2-фенілхінолін-4(1H)-он 6-chloro-3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1H)-one	0,41±0,00023	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-34 ODI-34	3-гідрокси-2-феніл-1,10-фенантролін-4(1H)-он 3-hydroxy-2-phenyl-1,10-phenanthrolin-4(1H)-one	0,41±0,00018	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-36 ODI-36	8-нітро-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-2-карбонова кислота 8-nitro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylic acid	0,41±0,00027	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-37 ODI-37	метил 8-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-2-карбоксилат methyl 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylate	0,41±0,00011	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-38 ODI-38	3-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-2-карбоксамід 3-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxamide	0,41±0,00013	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-39 ODI-39	9-фтор-3-метил-10-(4-метилпіперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигідро-7H-[1,4]оксазин[2,3,4- <i>ij</i>]хінолін-6-карбонова кислота 9-fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4- <i>ij</i>]quinoline-6-carboxylic acid	0,00041±0,0000012	0,0004±0,000001	>1
ОДИ-43 ODI-43	7-хлор-3-гідрокси-2-(1H-індол-2-ил)хінолін-4(1H)-он 7-chloro-3-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)quinolin-4(1H)-one	0,41±0,00022	0,0004±0,000001	>1

Примітка: у цій та наступній таблиці — різниця вірогідна (P≤0,05) порівняно з контролем
 Note: in this and the following table the difference between control and tested group is statistically significant (P≤0,05)

Таблиця 2

Результати визначення антибактеріальної дії хінолонів на *Pasteurella multocida* диско-дифузійним методом (M±m, n=6)*
The results of determination of antibacterial action of quinolones towards *Pasteurella multocida* using disco-diffusion method (M±m, n=6)*

Номер речовини Number of compound	Назва Name	Діаметр зон затримки росту, мм Diameter of growth inhibition zones, mm	Діаметр зон затримки росту, мм «Норфлоксацин», мм Diameter of growth inhibition zones of «Norfloxacin», mm	Діаметр зон затримки росту ДМСО, мм Diameter of of growth inhibition zones of DMSO, mm
ОДИ-20 ODI-20	6-хлор-3-гідрокси-2-метилхінолін-4(1H)-он 6-chloro-3-hydroxy-2-methylquinolin-4(1H)-one	11,8±0,61	27,0±0,5	<6
ОДИ-24 ODI-24	3-гідрокси-8-нітро-2-фенілхінолін-4(1H)-он 3-hydroxy-8-nitro-2-phenylquinolin-4(1H)-one	12,1±0,47	29,0±0,5	<6
ОДИ-26 ODI-26	6,7-дифтор-3-гідрокси-2-фенілхінолін-4(1H)-он 6,7-difluoro-3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1H)-one	12,8±0,6	27,0±1	<6
ОДИ-28 ODI-28	7-хлор-3-гідрокси-2-фенілхінолін-4(1H)-он 7-chloro-3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1H)-one	8,5±0,43	29,0±0,5	<6
ОДИ-29 ODI-29	6-хлор-3-гідрокси-2-фенілхінолін-4(1H)-он 6-chloro-3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1H)-one	10,1±0,43	28±0,5	<6
ОДИ-34 ODI-34	3-гідрокси-2-феніл-1,10-фенантролін-4(1H)-он 3-hydroxy-2-phenyl-1,10-phenanthrolin-4(1H)-one	11,5±0,43	27,0±0,5	<6
ОДИ-36 ODI-36	8-нітро-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-2-карбонова кислота 8-nitro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylic acid	10,6±0,4	27,0±1	<6
ОДИ-37 ODI-37	метил 8-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-2-карбоксилат methyl 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylate	9,8±0,34	28,0±1	<6
ОДИ-38 ODI-38	3-гідрокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-2-карбоксамід 3-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxamide	12±0,51	28,0±0,5	<6
ОДИ-39 ODI-39	9-фтор-3-метил-10-(4-метилпіперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигідро-7H-[1,4]оксазин[2,3,4- <i>i</i>]хінолін-6-карбонова кислота 9-fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-[1,4]oxazino[2,3,4- <i>i</i>]quinoline-6-carboxylic acid	27,8±0,3	27,0±0,5	<6
ОДИ-43 ODI-43	7-хлор-3-гідрокси-2-(1H-індол-2-ил)хінолін-4(1H)-он 7-chloro-3-hydroxy-2-(1H-indol-2-yl)quinolin-4(1H)-one	10,6±0,33	29±0,8	<6

Нами проведено дослідження з вивчення антибіотикочутливості 28 новосинтезованих гетероциклічних сполук класу хінолонів стосовно *P. multocida*. В результаті проведених досліджень встановлено, що речовини класу хінолонів проявили антибактеріальну активність щодо *P. multocida* (табл. 1, 2).

Також визначена їхня мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) та зони затримки росту на грамнегативній тест-культури *P. multocida*.

Одержані результати вказують на те, що досліджувані речовини класу хінолонів проявили активність щодо *P. multocida*.

Було встановлено, що з 28 досліджуваних речовин найбільшу антибактеріальну активність методом серійних розведень стосовно досліджуваного тест-мікроорганізму проявила лише речовина ОДИ-39, що становить 3 % від усіх досліджуваних сполук, з мінімальною інгібуючою концентрацією $0,00041 \pm 0,0000012$ мг/см³. Також 10 досліджуваних речовин (36 % від усіх наявних для дослідження сполук) проявили слабку антимикробну дію на *P. multocida* зі значенням МІК від $0,41 \pm 0,00011$ мг/см³ до $0,41 \pm 0,00031$ мг/см³. Мінімальна інгібуюча концентрація антибіотика «Норфлуксацин» стосовно *P. multocida* мала значення $0,0004 \pm 0,000001$ мг/см³. МІК ДМСО становила $>0,41$ мг/см³.

За вивчення антибіотичної активності досліджуваних речовин методом дифузії в агар встановлено, що найактивнішою була речовина ОДИ-39 зі значенням діаметра зони затримки росту $27,8 \pm 0,3$ мм. 10 сполук зі всього спектру досліджуваних речовин класу хінолонів проявили слабку активність. Діаметр зон затримки цих речовин був від $8,5 \pm 0,43$ мм до $12,8 \pm 0,6$ мм. Значення діаметра зон затримки росту ДМСО було <6 мм.

На основі отриманих даних встановлено, що серед досліджених речовин класу хінолонів мала високу антибактеріальну активність речовина ОДИ-39. Ця активність була підтверджена при дослідженні і методом серійних мікророзведень, і диско-дифузійним методом. Із вищенаведеного зроблено припущення, що висока активність сполуки ОДИ-39 може бути обумовлена наявністю та положенням функціональних груп у складі хімічної структури речовини.

Висновки

1. Встановлено, що хімічні сполуки групи хінолонів проявили антибіотичну активність стосовно *P. multocida*.

2. У результаті проведених досліджень була визначена мінімальна інгібуюча концентрація та зони затримки росту речовин класу хінолонів. МІК становила від $0,41 \pm 0,00011$ мг/см³ до $0,00041 \pm 0,000001$ мг/см³, діаметр зон затримки росту мав значення від $8,5 \pm 0,43$ мм до $27,8 \pm 0,3$ мм.

3. За результатами досліджень, найперспективнішою слід вважати сполуку 9-фтор-3-метил-10-(4-метилпіперазин-1-ил)-7-оксо-2,3-дигідро-7H-[1,4]оксазин[2,3,4-ij]хінолін-6-карбонову кислоту зі значенням МІК $0,00041 \pm 0,000001$ мг/см³ та діаметром зони затримки росту $27,8 \pm 0,3$ мм.

Перспективи подальших досліджень.

З наведених вище даних видно, що пошук новосинтезованих хімічних сполук із протимикробною дією є достатньо перспективним напрямом. Тому подальші дослідження будуть спрямовані на пошук нових речовин з антибактеріальною активністю щодо *P. multocida*.

1. Hoult G., Krig N., Smith P., Steyli G. *The compendium of bacterial Bergey*. Moscow, Peace, 1997, vol. 1, pp. 197–198. (in Russian)

2. Bessarabov B. F., Vashutin A. A., Voronin E. S. *Infection diseases of animals*. Moscow, Spike, 2007, 671 p. (in Russian)

3. Wainwright M. *Miracle Cure: The Story of Antibiotics*. Oxford, Basil Blackwell, 1990, pp. 14–31.

4. Demain A. L., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. *J. Antibiot.*, 2009, 62, pp. 5–16.

5. Zvyagintsev D. G., Vinogradova K. A., Efrementkova L. M. *Microbiology*, 1978, vol. 47, p. 871. (in Russian)

6. Gressler V., Stüker C. Z., Dias G. de O. C., Dalcol I. I., Burrow R. A., Schmidt J., Wessjohann L., Morel A. F. Quinolone alkaloids from *Waltheria douradinha*. *Phytochemistry*, 2008, 69, pp. 994–999.

7. Sripisut T., Ritthiwigrom T., Promgool T., Yossathera K., Deachathai S., Phakhodee W., Cheenpracha S., Laphookhieo S. Glycopentaphyllone: The first isolation of hydroperoxyquinolone from the fruits of *Glycosmis pentaphylla*. *Phytochem. Lett.*, 2012, 5, pp. 379–381.

8. Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., Wetering van de M. D., Kremer L. C. M., Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutro-

penic patients following chemotherapy. *Wiley Online Library*, 2009, issue 1, 318 p. DOI: 10.1002/14651858.CD004386.pub3.

9. Jayashree B. S., Thomas S., Nayak Y. Design and synthesis of 2-quinolones as antioxidants and antimicrobials: a rational approach. *Med. Chem. Res.*, 2010, 19, pp. 193–309.

10. King D. E., Malone R., Lilley S. H. New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am. Fam. Physician*, 2000, 61, pp. 2741–2748.

11. Ohashi T., Oguro Y., Tanaka T., Shiokawa Z., Shibata S., Sato Y., Yamakawa H., Hattori H., Yamamoto Y., Kondo S., Miyamoto M., Tojo H., Baba A., Sasaki S. Discovery of the investigational drug TAK-441, a pyrrolo[3,2-c]pyridine derivative, as a highly potent and orally active hedgehog signaling inhibitor: modification of the core skeleton for improved solubility. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20, pp. 5507–5517.

12. Goerlitzer K., Gabriel B., Frohberg P., Wobst I., Drutkowski G., Wiesner J., Jomaa H. Thieno[2,3-c]chinoline — synthese und biologische prüfung. *Pharmazie*, 2004, 59, pp. 439–442.

13. Panasenko A. I., Parchenko V. V., Makovik Yu. V. Search for biologically active substances among derivatives 3-R-1,2,4-triazolin-5-tionov. *Actual issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 2003, vol. 10, pp. 77–78. (in Russian)

14. Soldatenkov A. T., Kolyadina N. M., Shendrik I. V. *Fundamentals of organic chemistry of medicinal substances*. Moscow, Chemistry, 2001, pp. 147–156. (in Russian)

15. Padeyskaya E. N., Yakovlev V. P. *Fluoroquinolones*. Moscow, Bioinform, 1995, 208 p. (in Russian)

16. Alekseev V. V. Optical isomers and the pharmacological activity of substances. *Soros Educational Journal*, 1998, vol. 1, p. 49. (in Russian)

17. On approval of third issue of the State form of drugs and ensuring its availability. The order of the Ministry of Health Ukraine № 159, 2011, 355 p. (in Ukrainian)

18. Mashkovskiy M. D. *Derivaties naftyrydyna. Quinolones. Fluoroquinolones. Pharmaceuticals means*. Moscow, Novaya Volna, 2005, vol. 15, pp. 842–1200. (in Russian)