

Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского  
Серия «Биология, химия». Том 22 (61). 2009. № 2. С. 110-120.

**УДК 615.281:547.455**

## **ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ**

***Отурина И.П., Емельянова А.А., Курьянов В.О.***

Исследована динамика чувствительности штаммов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, выделенных от людей в г. Симферополе, к антибиотикам и синтетическим препаратам из разных классов органических соединений с использованием метода диффузии в агар. Установлено, что эффективность действия препаратов зависит от наличия в их молекулах активных радикалов, концентрации и видовых особенностей микроорганизмов.

**Ключевые слова:** чувствительность, бактерии, антибиотики, антимикробные препараты, активные радикалы

### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время основным методом борьбы с патогенными и условно-патогенными бактериями – возбудителями инфекционных заболеваний является использование различных групп химиопрепаратов с выраженной антибактериальной активностью, наиболее эффективными из которых по-прежнему остаются природные антибиотики и их синтетические аналоги [1]. К сожалению, повсеместно применяемая антибиотикотерапия имеет ряд негативных последствий, одно из которых проявляется в формировании резистентности микроорганизмов к еще недавно успешно применяемым лекарственным средствам. Появились штаммы патогенных бактерий, одновременно устойчивые к нескольким антибиотикам, т.е. обладающие множественной резистентностью [2, 3]. В связи с этим необходимость поиска новых антимикробных средств, обладающих выраженным бактерицидным либо бактериостатическим эффектом, приобрела особую актуальность. При разработке и получении химиотерапевтических препаратов новых поколений перспективным является химическая модификация различных органических соединений с защищенными от воздействия бактериальных энзимов активными радикалами, что позволяет расширить спектр их действия для решения проблемы резистентности.

Целью данной работы явилось изучение уровня антимикробной активности новых синтетических химиопрепаратов в отношении штаммов золотистого стафилококка и кишечной палочки как наиболее характерных представителей грамположительных и грамотрицательных бактерий.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В ходе исследования был испытан ряд новых синтетических препаратов различной химической природы с предполагаемыми антимикробными свойствами, полученных путем химического синтеза на кафедре органической химии

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

Таврического национального университета им. В.И. Вернадского: оксадиазолы (M007-M09, M011, M016, M017, M045), салицилаты (M026), аминокислоты (M032, M034), гликозиды (M022, M024, M027-M029, M057, M080, M103, M109-111, M114, M123, M125), хинолоны (M023, M023A) изатины (M054, M071-M076), оксоиндолы (M120) и триазолы (M100, M129).

В качестве тест-объектов были выбраны типичные представители  $\Gamma^+$  и  $\Gamma^-$  бактерий – *Staphylococcus aureus* (стафилококк золотистый) и *Escherichia coli* (кишечная палочка), выделенные от людей на базе бактериологической лаборатории 7-ой городской больницы г. Симферополя в 2007-2008 гг..

Предварительно с использованием бактериоскопических, культуральных и биохимических методов изучались биологические свойства *St. aureus* и *E. coli*. Степень чувствительности тест-объектов к традиционным антибиотиками определялась с помощью дискодиффузного метода путем сравнения диаметров зон задержки роста (ДЗЗР) вокруг бумажных дисков, пропитанных исследуемыми растворами определенных концентраций, со стандартными значениями для каждого лекарственного препарата (табл. 1) [4].

Таблица 1.

**Стандартные показатели ДЗЗР микроорганизмов к антибиотикам при использовании дискодиффузного метода [5]**

№	Антибиотики	ДЗЗР, мм		
		R	I	S
1.	Амикацин (AM)	≤14	15-16	≥17
2.	Ампициллин (AMP) для $\Gamma^-$	≤10	11-16	≥17
	Ампициллин (AMP) для $\Gamma^+$	≤20	21-28	≥29
3.	Ванкомицин (VAN) для $\Gamma^-$	≤14	15-16	≥17
	Ванкомицин (VAN) для $\Gamma^+$	≤11	–	≥12
4	Гентамицин (GEN)	≤13	14-15	≥16
5.	Имипенем (IM)	≤13	14-15	≥16
6.	Канамицин (CAN)	≤14	15-18	≥19
7.	Клиндамицин (KL)	≤14	15-20	≥21
8.	Левомицетин (LEV)	≤15	16-18	≥19
9.	Линкомицин (LIN)	≤19	20-23	≥24
10.	Норфлоксацин (NOR)	≤12	13-16	≥17
11.	Оксациллин (Ox)	≤15	16-19	≥20
12.	Пенициллин (PE) для $\Gamma^-$	≤10	11-16	≥17
	Пенициллин (PE) для $\Gamma^+$	≤20	21-28	≥29
13.	Фурагин (FR)	≤15	16-18	≥19
14.	Цефазолин (CZ)	≤14	15-18	≥19
15.	Цефалексин (CH)	≤14	15-18	≥19
16.	Цефалотин (CFT)	≤14	15-18	≥19
17.	Цефуроксим ((COM)	≤14	15-18	≥19
18.	Ципрофлоксацин (CIP)	≤15	16-20	≥21
19.	Эритромицин (ERY)	≤17	18-21	≥22

Условные обозначения: R – устойчивые; S – чувствительные; I - умеренно чувствительные штаммы

Наличие бактериостатического эффекта новых препаратов также оценивалось методом диффузии в агар с использованием бумажных дисков, пропитанных растворами испытуемых препаратов в концентрациях 2,5; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 и 30,0 и 50,0 мг/л. В качестве растворителя синтетических препаратов использовался диметилсульфоксид (ДМСО). Диски помещали в чашки Петри на поверхность агаризованной питательной среды АГВ (сухой питательный рыбный бульон, агар, крахмал,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; pH  $7,4 \pm 0,2$ ), в которые предварительно методом сплошного газона были высеваны *St. aureus* и *E. coli*. Культуры инкубировались в течение суток в термостате при  $37^{\circ}\text{C}$ .

Опыт проводился в 10 повторностях. Полученные результаты обрабатывались статистически.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Предварительная микробиологическая оценка свойств тестовых микроорганизмов показала, что исследуемые штаммы *St. aureus* и *E. coli*, обладая типичными для данных видов морфолого-культуральными и биохимическими свойствами, проявили выраженную чувствительность к гентамицину, оксациллину, а также к  $\beta$ -лактамным антибиотикам цефалоспоринового ряда – цефазолину, цефуроксиму и ципрофлоксацину. Антибиотики клиндамицин, линкомицин, левомицетин, норфлоксацин, цефалексин и цефалотин подавляли рост только стафилококка золотистого; к амикацину, имипенему и фурагину была чувствительна лишь кишечная палочка. Высокая степень устойчивости штаммов *St. aureus* и *E. coli* отмечена к ванкомицину и пенициллину, а также к ампициллину, канамицину и эритромицину (табл. 2).

Механизм действия многих антибиотиков изучен довольно глубоко. Так, антибактериальный эффект всех препаратов группы пенициллинов (амициллин, оксациллин и др.) связан с нарушением синтеза компонентов клеточной стенки за счет блокирования реакции транспептидирования при синтезе пептидогликана (муреина). Макролиды эритромицин и олеандомицин, продуцируемые определенными видами актиномицетов, а также линкозамиды линкомицин и клиндомицин – антибиотики, обладающие бактериостатическим действием, основанном на их способности взаимодействовать с субъединицей рибосомы 50S, в результате чего нарушается синтеза белка. Механизм антибактериального действия левомицетина состоит в подавлении пептидилтрансферазной реакции с 50S субъединицей рибосомы, что также тормозит биосинтез белка в бактериальной клетке. Гентамицин, амикацин, канамицин относятся к аминогликозидным антибиотикам, блокирующими субъединицу рибосомы 30S и нарушающим считывание генетического кода антикодонами тРНК. Имипенем, цефтриаксон, цефтазидим – цефалоспорины, механизм действия которых аналогичен пенициллином [6]. Офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин – фторхинолоны, нарушающие синтез ДНК и РНК за счет образования комплексов с нуклеиновыми кислотами, а также ингибирования жизненно важного фермента микробной клетки ДНК-гиразы [7].

Таблица 2.  
Антибиотикочувствительность *St. aureus* и *E. coli* (2007-2008 гг.)

Антибиотик	Содержание антибиотика в диске, мкг	<i>St. aureus</i>		<i>E. coli</i>	
		ДЗЗР, мм	Степень чувствительности	ДЗЗР, мм	Степень чувствительности
Амикацин	30	14,2±0,1	R	18,7±0,2	S
Ампициллин	10	27,1±0,4	I	20,9±0,4	R
Ванкомицин	10	10,1±0,7	R	0	R
Гентамицин	10	20,5±0,5	S	22,0±0,7	S
Имипенем	15	0	R	25,3±0,2	S
Канамицин	30	19,0±0,1	I	15,0±0,2	R
Клиндамицин	10	22,3±0,4	S	0	R
Левомицетин	30	21,4±0,1	S	11,3±0,6	R
Линкомицин	15	24,9±0,3	S	19,1±0,5	R
Норфлоксацин	10	18,5±0,3	S	—	—
Оксациллин	10	19,0±0,2	S	21,5±0,1	S
Пенициллин	6	12,9±0,3	R	0	R
Фурагин	300	—	—	24,5±0,3	S
Цефазолин	30	29,2±0,5	S	22,8±0,8	S
Цефалексин	30	20,5±0,7	S	15,7±0,2	I
Цефалотин	20	25,6±0,1	S	—	—
Цефуроксим	30	24,3±0,2	S	19,4±0,4	S
Ципрофлоксацин	5	30,1±0,7	S	34,0±0,1	S
Эритромицин	15	16,2±0,1	I	15,3±0,5	R

Таким образом, представители фирмакутных ( $\Gamma^+$ ) и грациликутных ( $\Gamma^-$ ) бактерий по-разному реагируют на присутствие в среде одного и того же лекарственного препарата, поскольку среди факторов, определяющих устойчивость и чувствительность бактерий к антибиотикам, важное значение имеют не только структура антибиотика, но и особенности химического состава клеточной стенки бактерий. Известно, что основным различием между  $\Gamma^+$  и  $\Gamma^-$  бактерий является присутствие в клеточной стенке последних липополисахаридов, которые препятствуют проникновению препаратов в клетку. Лишь некоторые соединения «комплементарны» с клеточной стенкой и могут беспрепятственно проникать в бактерии, что связано с наличием специфических хеморецепторов, с которым контактируют химические агенты. Молекулы биологически активных веществ содержат, как правило, 2 участка, взаимодействующих с рецептором: «жесткий» участок, служащий для их узнавания рецепторами (обычно это – ароматическое кольцо или система конденсированных колец), и «гибкий» участок (активный радикал), осуществляющий тонкую подстройку под структуру рецептора. Однако наличие активного радикала, повышающего физиологическую активность препарата, не дает абсолютной гарантии того, что антибиотик будет действовать и на  $\Gamma^+$ , и на  $\Gamma^-$  бактерии. В проведенных экспериментах многие препараты обладали

специфической активностью в отношении только одного вида микроорганизма, следовательно, радикалы этих соединений комплементарны с рецепторами только  $\Gamma^+$  или только  $\Gamma^-$  бактерий.

Подавляющая часть антимицробных препаратов представляют собой сложные органические вещества, полученные путем многоступенчатого микробиологического и химического синтеза [8]. Среди соединений, обладающих определенным уровнем антибактериальной активности, особое внимание привлекают 2-пиразолины, 1,3,4-оксациазолы, гликозиды, салицилаты, хинолины, аминокислоты (гликопептиды), изатины, оксоиндолы и триазолы [9]. Известно, что оксациазолы как представители группы пенициллинов оказывают бактерицидное действие на микроорганизмы, находящиеся в логарифмической фазе роста [10]. Это связано с их способностью ингибировать биосинтез компонентов клеточной стенки бактериальной клетки, в регуляции которого принимает участие специфический энзим – транспептидаза. Благодаря структурному сходству пенициллинов с пептидным субстратом фермента, антибиотик конкурирует с ним за активный центр транспептидазы. Взаимодействие молекулы антибиотика с активным центром энзима является необратимой реакцией. Действие азолов на бактериальную клетку также связано с прямым влиянием на синтез компонентов клеточной стенки. Хинолоны относят к ингибиторам синтеза нуклеиновых кислот. Их antimикробное действие сводится к торможению ДНК-гиразы (токоизомеразы II). Этот фермент выполняет строго определенные функции в процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации. Ингибирование данного фермента приводит к нарушению роста и деления бактериальной клетки и, как следствие, ее гибели. Гликозиды относятся к ингибиторам синтеза белка, главным образом воздействуя на рибосомы бактерий. Эффективность действия веществ этой группы определяется их способностью легко проникать через оболочку клеточной мембранны и денатурировать белок цитоплазмы, что сопровождается нарушением метаболизма микробов. Одним из главных эффектов действия гликозидов является диффузия аминокислот, нуклеотидов и ионов калия из бактериальной клетки в окружающую среду [11]. В отличие от пенициллинов, гликозиды активны в отношении не только размножающихся клеток, но и клеток, находящихся в стадии покоя. Салицилаты и аминокислоты являются ингибиторами синтеза белка и нуклеиновых кислот в бактериях. Данные препараты также изменяют физико-химические свойства цитоплазматических мембран клеток.

При большом разнообразии механизмов действия antimикробных веществ прослеживаются общие закономерности их влияния на бактериальную клетку. В присутствии бактериостатической концентрации препарата растущие клетки перестают делиться, резко изменяется их морфология; наблюдается изменение физических свойств бактерий: меняется заряд, электрофоретическая подвижность, окислительно-восстановительный потенциал, ослабляется интенсивность окраски по Граму [12].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что наиболее выраженным антибактериальным эффектом обладали гликозиды и оксациазолы, меньшую антибактериальную активность проявили хинолоны, аминокислоты и

азолы, самая низкая степень бактериостатического эффекта отмечена у оксоиндолов и салицилатов (табл. 3). Следует отметить, что несмотря на антисептические свойства используемого растворителя диметилсульфоксид (ДМСО), подавления роста испытуемых тест-объектов в контрольном варианте не обнаружено.

1,3,4-Оксадиазолы M007-М009, M011, M013, хинолин M023A, гликозиды M024, M032, M071, M080, M103, M109, M123, изатин M071 подавляли рост как золотистого стафилококка, так и кишечной палочки, что позволяет их отнести к группе веществ широкого спектра активности. Оксадиазол M017, хинолин M023, салицилат M026, гликозиды M022, M057, M110, M125, аминокислота M034, изатин M054, триазол M100 обладали бактериостатическим эффектом только в отношении *St. aureus*, в то время, как гликозиды M027-М029, M111, M114, оксадиазол M045, изатины M072-М074, M076, оксоиндол M120 и триазол M129 проявили антимикробную активность только на штаммах *E. coli*, что свидетельствует об узком спектре действия данных соединений (табл. 3).

Разнообразная химическая природа активных соединений во многом определяет их биологическую активность, в частности, активные радикалы, введенные в ядро молекулы, могут существенно изменять свойства соединения. С общих позиций основу действия любого антимикробного вещества составляет принцип физиологической имитации, согласно которому действие любого препарата на патоген обусловлено соответствием конфигурации молекул этого вещества или его частей с конфигурацией молекул соединений, участвующих в физиологической регуляции процессов, специфичных для возбудителя. Так, оксадиазол M045, имеющий в структуре молекулы фенольный остаток проявил активность только в отношении кишечной палочки. Можно предположить, что фенольный радикал позволяет препарату проникать через тонкую стенку  $\Gamma^-$  бактерий, а у  $\Gamma^+$  микроорганизмов толстый муреиновый слой препятствует попаданию указанного соединения в клетку. Тем не менее, соединения более сложной структуры, чем M045, хоть и содержали остаток фенола, но не подавляли рост штаммов исследуемых микроорганизмов, поэтому вполне возможно, что и размеры молекул играют определенную роль при контакте лекарственного средства с клеточной стенкой бактерии.

Наиболее выраженный бактериостатический эффект в отношении обоих исследуемых видов микроорганизмов проявил хинолон M023A – производное хинолина (бензопиридинина), причем золотистый стафилококк проявил большую чувствительность к этому препарату, чем кишечная палочка. Исследованные хинолоны являются модифицированными аналогами известного лекарственного средства – 8-оксихинолина. Возможно, активность данных веществ определяется не только наличием в их молекуле активного радикала, но и общей структурной организацией молекулы.

Следует отметить, что уровень антимикробной активности M023A имел выраженную зависимость от его концентрации (рис. 1).

Штаммы *St. aureus* и *E. coli* проявили достаточно высокий уровень устойчивости к препаратам из групп аминокислот, оксоиндолов, триазолов и гликозидов, несмотря на присутствие в молекулах последних –ОН-радикалов и

остатков фенолов, определяющих антисептические свойства этой группы лекарственных веществ [13].

**Таблица 3.**  
**Чувствительность *St. aureus* и *E. coli* к новым синтетическим препаратам**

№	Группа химических соединений	Препарат	Концентрация, мг/мл	ДЗЗР,мм	
				<i>St. aureus</i> ( $\Gamma^+$ )	<i>E. coli</i> ( $\Gamma^-$ )
1.	Контроль	ДМСО	0	0	0
2.	Оксадиазолы	M007	25	15,6 ± 0,9	11,2 ± 0,5
3.		M008	50	21,8 ± 0,5	15,3 ± 0,5
4.		M009	50	16,8 ± 0,2	12,2 ± 0,2
5.		M011	50	16,2 ± 0,3	17,4 ± 0,1
6.		M013	50	20,1 ± 0,3	21,6 ± 0,2
7.		M017	50	12,7 ± 0,5	0
8.		M045	50	0	11,3 ± 0,4
9.	Салицилаты	M026	50	8,7 ± 0,5	0
10.	Хинолоны	M023	30	21,3 ± 0,1	0
11.		M023A	30	47,8 ± 0,9	44,3 ± 0,6
12.	Аминокислоты	M032	50	10,5 ± 0,7	14,5 ± 0,3
13.		M034	50	9,3 ± 0,4	0
14.	Гликозиды	M022	50	12,3 ± 0,5	0
15.		M024	50	14,3 ± 0,5	11,2 ± 0,3
16.		M024A	60	9,8 ± 0,7	0
17.		M027	50	0	9,5 ± 0,1
18.		M028	50	0	9,3 ± 0,5
19.		M029	50	0	11,0 ± 0,7
20.		M057	30	16,3 ± 0,2	0
21.		M080	30	13,4 ± 0,4	13,9 ± 0,6
22.		M103	50	9,7 ± 0,3	10,1 ± 0,5
23.		M109	50	9,3 ± 0,7	9,0 ± 0,5
24.		M110	50	9,6 ± 0,1	0
25.		M111	50	0	9,8 ± 0,2
26.		M114	50	0	12,3 ± 0,4
27.		M123	50	14,0 ± 0,9	12,9 ± 0,5
28.		M125	50	10,2 ± 0,8	0
29.	Изатины	M054	50	9,3 ± 0,4	0
30.		M071	30	11,5 ± 0,3	13,8 ± 0,5
31.		M072	30	0	12,1 ± 0,7
32.		M073	30	0	11,5 ± 0,3
33.		M074	30	0	11,6 ± 0,2
34.		M076	30	0	12,2 ± 0,3
35.	Оксоиндолы	M120	50	0	11,6 ± 0,5
36.	Триазолы	M100	50	12,4 ± 0,2	0
37.		M129	50	0	10,1 ± 0,3

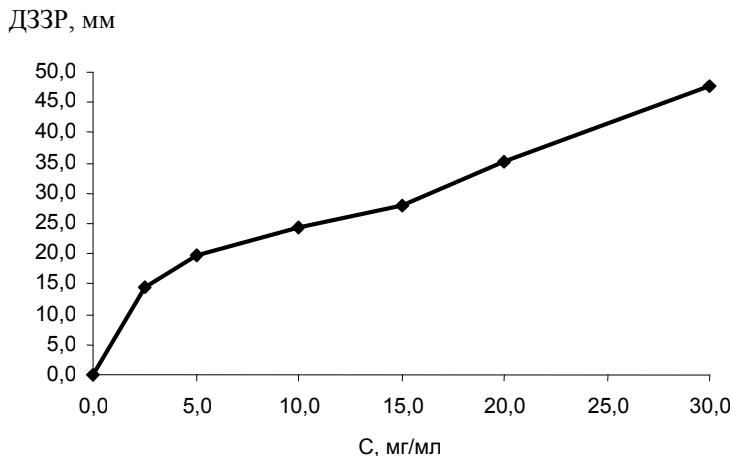


Рис. 1. Концентрационная зависимость бактериостатического эффекта хинолина M023A на штаммах *St. aureus*

В целом, результаты проведенных исследований показали, что несмотря на то, что эффективность испытанных препаратов проверялась при использовании достаточно высоких их концентраций, они обладали гораздо более низким уровнем бактериостатической активности по сравнению с традиционными антибиотиками.

Отличительной особенностью изатинов является наличие в молекуле атомов галогенов (хлора) в качестве активных заместителей, в зависимости от расположения которых изменяются и физиологические свойства веществ [14]. Изатины не имеют аналогов среди огромного количества антибиотиков и поэтому представляют особый интерес для исследований. В ходе проведенных экспериментов установлена связь между химической структурой и биологическим действием этих соединений. Так, изатины M054 и M058 имеют общий план молекулярного строения (рис. 2), отличаясь лишь по степени разветвленности углеродной цепи активных радикалов. Препарат M054 с более разветвленной углеродной цепью, в отличие от M058, не проявившего антимикробную активность, подавлял рост *St. aureus*.

Радикалы изатинов M074 (R: CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>: -CH<sub>3</sub>) и M075 (R: CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>: -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), не проявившего бактериостатический эффект, отличаются количеством атомов углерода, что определенным образом повлияло на активность данных соединений (рис. 3).

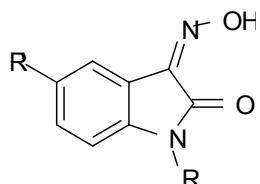


Рис. 2. Общая структурная формула оксимов из группы изатинов:

для М054: R:  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ , R':  $-\text{CH}_3$ ; для М058: R:  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}$ , R':  $-\text{CH}_3$

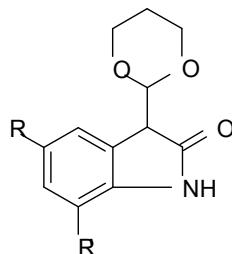


Рис. 3. Общая структурная формула циклических кеталей из группы изатинов

Следует учитывать, что каждый микроорганизм обладает специфической системой защиты от воздействия антибактериальных препаратов, что обусловлено наличием разрушающих их ферментов:  $\beta$ -лактамазы, ацетилтрансферазы, фосфорилазы, нуклеотидазы и др. Данные энзимы могут синтезироваться в клетке независимо от наличия лекарственного средства (как у  $\Gamma^-$  бактерий), могут образовываться только в присутствии препарата (как у  $\Gamma^+$  микробов, например, стафилококков), поэтому структура молекулы химиопрепарата не должна соответствовать структуре активного центра соответствующего фермента.

Таким образом, действие лекарственного препарата зависит как от входящих в его состав активных радикалов, так и от их расположения и формы сочетания в молекуле. Введение в молекулу различных группировок атомов и изучение действия модифицированных таким образом соединений является основой для создания новых химиопрепараторов, оказывающих желаемый фармакологический эффект.

Усовершенствование методов синтеза химико-фармацевтических соединений, всестороннее изучение закономерностей между их строением и биологической активностью, разработка методов анализа, позволяющих следить за ходом синтеза лекарственного вещества и управлять им так, чтобы получить нужный продукт с высоким выходом и необходимого качества позволят расширить спектр действия новых химиопрепараторов с предполагаемым антибактериальным эффектом.

## ВЫВОДЫ

1. Штаммы золотистого стафилококка и кишечной палочки, выделенные в бактериологической лаборатории 7-ой городской больницы г. Симферополя в период с 2007 по 2008 гг. и обладавшие типичными для данных видов морфолого-культуральными и биохимическими свойствами, характерными для бактерий данных видов, проявили выраженную чувствительность к гентамицину, оксациллину, цефазолину, цефуроксиму, цефотаксиму, ципрофлоксацину. Антибиотики клиндамицин, линкомицин, левомицетин, норфлоксацин, цефалотин, цефалексин, подавляли рост только *St. aureus*; амикацин, фурагин, имипенем проявили антимикробное действие только в отношении *E. coli*. Высокая степень устойчивости штаммов *St. aureus* и *E. coli* отмечена к ампициллину, ванкомицину, канамицину, пенициллину, эритромицину.

2. Новые химиопрепараты, полученные в результате химического синтеза на кафедре органической химии ТНУ им. В.И. Вернадского, проявили разный уровень бактериостатического эффекта. Оксадиазолы М007-М009, М011, М013, хинолин М023А, гликозиды М024, М032, М080, М103, М109, М123, изатин М071 подавляли рост как золотистого стафилококка, так и кишечной палочки, что позволяет их отнести к группе веществ широкого спектра активности. Оксадиазол М017, хинолин М023, салицилат М026, гликозиды М022, М057, М110, М125, аминокислота М034, изатин М054, триазол М100 обладали бактериостатическим эффектом только в отношении *St. aureus*, в то время, как гликозиды М027-М029, М111, М114, оксадиазол М045, изатины М072-М074, М076, оксоиндол М120 и триазол М129 проявили антимикробную активность только на штаммах *E. coli*, что свидетельствует об узком спектре действия данных соединений
3. Разная степень устойчивости бактерий к исследуемым препаратам определяется различиями в строении поверхностных структур  $\Gamma^+$  и  $\Gamma^-$  бактерий, а также наличием в бактериальных клетках комплементарных рецепторов.
4. Действие новых антибактериальных соединений зависит как от входящих в их состав активных радикалов (алкильных группировок в гликозидах, оксадиазолах, аминокислотах, изатинах, оксоиндолах, а также атомов азота, кислорода, хлора, брома в гликозидах, оксадиазолах, хинолонах, изатинах, азолах и фенольных остатков в гликозидах и оксадиазолах), так и от их расположения и формы сочетания в молекуле.
5. У исследуемых препаратов, относящихся к различным классам органических соединений, отмечен более низкий уровень бактериостатического эффекта в отношении исследуемых штаммов условно-патогенных бактерий по сравнению с традиционными антибиотиками. Наиболее выраженной антибактериальной активностью в отношении обоих видов тестовых микроорганизмов обладал хинолон М023А.

#### Список литературы

1. Покровский В.И. Медицинская микробиология. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2002. – 765 с.
2. Хайтович А.Б. Динамика антибиотикочувствительности бактерий рода *Yersenia* / А.Б. Хайтович, И.П. Отурина // Ученые записки ТНУ. Серия «Биология, химия». – 2004. – Т. 18 (58), №2: – С. 113-119.
3. Отурина И.П. Динамика антибиотикочувствительности бактерий *Klebsiella pneumoniae* / И.П. Отурина, Б.В. Зацепина // Ученые записки ТНУ. Серия «Биология, химия»– 2006. – Т. 19 (58), №1. – С. 73-79.
4. Гивенталь Н.И. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар / Н.И. Гивенталь, Е.Р. Соболев, Е.А. Ведьмина // Лабораторное дело. – 1982. – № 1. – С. 44-48.
5. Сертифікат якості № 48. Діагностичні тест-системи (диски для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків), серія 67 від 07. 04. 2003. – С. 2.
6. Кашкин К.П. Антибиотики / Кашкин К.П., Безбородов А.М., Елинов И.П. – М.: Медицина, 1994. – 540. с.
7. Падейская Е.И. Новое в проблеме фторхинолонов // Антибиотики и химиотерапия. – 1994. – №5. – С. 52-66.

8. Пассет Б.В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2002. – С. 5 – 8.
9. Курьянов В.О. Синтез и antimикробная зависимость 2,5-замещенных 1,3,4-оксациазолов / В.О. Курьянов, М.К. Токарев, И.П. Отурина // Ученые записки ТНУ. Серия «Биология, химия». – 2005. – Т.22 (61), № 7.. – С.65 - 68.
10. Никифоров В.А. Медицинская микробиология. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – С. 42-47.
11. Франклун Т. Биохимия antimикробного действия / Т. Франклун, Д. Скоц. – М.: Мир, 1984. – С. 55-60.
12. Навашин С.М. Рациональная антибиотикотерапия / С.М. Навашин, И. П. Фомина – М: Медицина, 1982. – С. 5 – 7, 13 – 23, 3 – 34, 56 – 58, 121 – 125.
13. Глущенко Н. Н. Фармацевтическая химия / Н. Н. Глущенко, Г. В. Плетнева, В. А. Попков– М.: Academa, 2004. – С. 210-212.
14. Жунгитц Г.И. Изатин и его производные / Г.И. Жунгитц, М.А. Рехтер– Кишинев, «Штиинца», 1977. – С.152-157.

*Отурина И.П., Емельянова Г.О., Кур'янов В.О. Вивчення antimікробної активності нових синтетичних хіміопрепаратів // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2009. – Т.22 (61). – № 2. – С. 110-120.*

Досліджено динаміку чутливості штамів *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*, що виділені у Сімферополі від людей, до антибіотиків і синтетичних препаратів з різних класів органічних сполук з використанням методу дифузії в агар. Встановлено, що ефективність дії залежить від наявності в їхніх молекулах активних радикалів, концентрації і видових особливостей мікроорганізмів.

**Ключові слова:** чутливість, бактерії, антибіотики, antimікробні препарати, активні радикали.

*Oturina I.P., Yemelyanova A.A., Kuryanov V.O. The study of antimicrobial activity of the new synthetic chemical preparations // Uchenye zapiski Tavricheskogo Natsionalnogo Universiteta im. V. I. Vernadskogo. Series «Biology, chemistry». – 2009. – V.22 (61). – № 2. – P. 110-120.*

The dynamics of sensitivity of the *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* strains, sown in Simferopol from people, to the antibiotics and synthetic preparations from the different classis of organic compound with the use of diffusion in agar method was investigated. It was determined that the efficiency of action depends from occurrence of the active radicals in their molecules, concentration and species characteristics of microorganisms.

Key words: sensitivity, antibiotics, antimicrobial preparations, bacteria, active radicals.

*Поступила в редакцию 16.05.2009 г.*