

УДК 615.076.7

Студ. Я.А. Шевчик, магистрант А.И. Савельев
 Науч. рук. ассист. Е.Ф. Чернявская (кафедра биотехнологии, БГТУ);
 зав. каф. С.Г. Михалёнок (кафедра органической химии, БГТУ)

ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТЕТРАГИДРОКАРБОЗОЛОНОВ, ОДИФИЦИРОВАННЫХ ПО ПОЛОЖЕНИЮ 9

В настоящее время остро стоит проблема поиска эффективных, малотоксичных антимикробных веществ. Это обусловлено, в свою очередь, тем, что широкое использование бактерицидных средств привело к отбору штаммов, устойчивых к широкому спектру антимикробных препаратов. Инфекции, вызванные резистентными бактериями затруднительно подавить, используя известные антибиотики. Для решения этой проблемы требуется создание новых антимикробных препаратов способных преодолеть механизм устойчивости бактерий. Производные тетрагидрокарбозола привлекают всё больший интерес в качестве перспективных фармацевтических средств, обладая широким спектром биологической активности в отношении бактерий [1, 2], грибов [3] и различных линий раковых клеток [4, 5]. Для анализа отобраны 7 веществ модифицированных по 9-му положению вещества: 1 - 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-он; 2 - 9-бензил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-он; 3 - 9-(4-(бензилокси)бут-2-ин-1-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-он; 4 - 9-(проп-2-ин-1-ил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-он; 5 - 9-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-он; 6 - 9-аллил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-он; 7 - 9-(оксиран-2-илметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-он. Для первичной оценки активности исследуемых соединений использовали диффузионный метод, а также санитарно-эпидемиологические культуры: *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Ширина зон ингибирования роста микроорганизмов

		<i>E. coli</i> ATCC 8739	<i>S. aureus</i> ATCC 6538
1	2	3	4
1	50	0	0
	10	22	16
	5	22	-
2	50	0	0
	10	23	17
	5	22	-

1	2	3	4
3	50	0	0
	10	23	17
	5	22	-
4	50	0	0
	10	18	13
	5	20	-
5	50	0	0
	10	19	20
	5	17	-
6	50	0	0
	10	21	14
	5	18	-
7	50	0	0
	10	24	20
	5	24	-

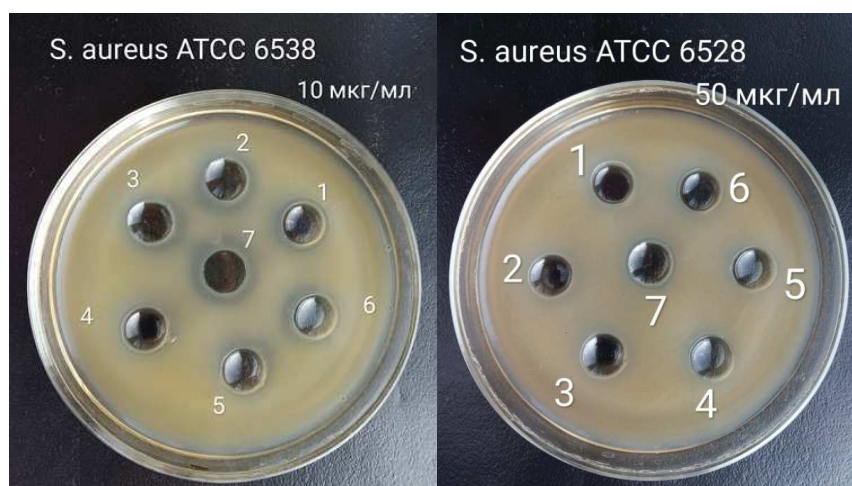


Рисунок 1 – Антибактериальные свойства исследуемых производных тетрагидрокарбозолов

Как видно из полученных данных, используемые вещества обладают антимикробной активностью в концентрациях 5-10 мкг/мл, но не обладают ею в концентрации 50 мкг/мл. Это явление может быть обусловлено сложностью диффузии высококонцентрированных растворов исследуемых веществ сквозь агар/клеточную стенку. Для подтверждения полученных данных проведен суспензионный метод на *S. aureus ATCC 6538* с использованием веществ, давших наиболее выраженный результат – вещества №2, №7. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Концентрация КОЕ/мл *S. aureus* при культивировании микроорганизмов в присутствии исследуемых веществ

Вещество	Концентрация КОЕ/мл <i>S. aureus</i> при культивировании в присутствии исследуемых веществ в концентрации, мкг/мл:			
	0,1	1	25	50
2	$2,9 \cdot 10^7$	$8,8 \cdot 10^7$	$8,4 \cdot 10^7$	$4,1 \cdot 10^7$
7	$7,3 \cdot 10^7$	$4,4 \cdot 10^7$	$4,4 \cdot 10^7$	$3,4 \cdot 10^7$

Примечание: К+ составил $1,4 \cdot 10^8$ КОЕ/мл

Как видно из полученных данных, оба анализируемых вещества в исследуемых концентрациях обладают лишь незначительным бактериостатическим эффектом (снижение концентрации бактерий на один порядок), причем этот эффект не зависит от применяемой концентрации. Подобное явление может быть обусловлено различными причинами, среди которых наиболее вероятными являются достижения лимита транспорта антимикробного вещества сквозь мембраны клеток и химическое взаимодействие анализируемых веществ с компонентами питательной среды, приводящее к инаktivации биоцида. Для устранения последнего явления в дальнейших исследованиях планируется выполнение экспериментов с использованием синтетических питательных сред.

ЛИТЕРАТУРА

1. Design, synthesis and evaluation of hybrid of tetrahydrocarbazole with 2,4-diaminopyrimidine scaffold as antibacterial agents / L. Su [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 162. – P. 203–211.
2. Mahboobi, S. Antimycobakteriell wirksame Carbazolderivate / S. Mahboobi, S. Kuhr, W. Meindl // Archiv der Pharmazie. – 1994. – Vol. 327, № 10. – P. 611–617.
3. Sangeetha, V. Synthesis of pyrimido annelated carbazoles and 2-methyl-6-oxo-bisindolo[1,2-b:5,4-b'] cyclohexanones using 2-hydroxymethylene-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles / V. Sangeetha, K. J. Rajendra Prasad // Indian Journal of Chemistry. – 2006. – Vol. 45B – P. 1028–1033.
4. Synthesis and In-vitro Antitumor Activities of Some Mannich Bases of 9-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-1-ones / J. Chen [et al.] // Archiv der Pharmazie. – 2009 – Vol. 342, № 3. – P. 165–172.
5. Discovery of tetrahydrocarbazoles as dual pERK and pRb inhibitors / M. R. Kulkarni [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 134. – P. 366–378.