

УДК 615.012/.014: 615.281.9:547.856.1

О. Г. Сечко, ассист., м. ф. н., асп.;
В. М. Царенков, проф., д-р фарм. наук;
Н. С. Голяк, зав. кафедрой, доц., канд. фарм. наук;
Н. С. Гурина, декан фарм. факультета, проф., д-р биол. наук
(БГМУ, г. Минск)

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ И ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПРОПИЛТИАДИАЗОЛОХИНАЗОЛИНА

Изучаемые нами соединения – производные пропилтиадиазолохиназолина являются аналогами триптантрина. Установлено, что триптантрин и его производные обладают различной антимикобактериальной активностью *in vitro* и *in vivo* [1]. Туберкулёз — инфекционное заболевание, вызываемое 10 патогенными видами микобактерий из семейства *Mycobacteriaceae*. Микобактериоз вызывают около 60 видов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ). Микобактериозы – это инфекционные заболевания, возбудителями которых являются условно-патогенные НТМБ, которые в условиях сниженной иммунологической реактивности человеческой популяции приобретают эпидемическое распространение [2].

Цель – исследование противотуберкулезной и противомикобактериальной активности производных пропилтиадиазолохиназолина.

Объекты исследования – три производные пропилтиадиазолохиназолина, полученные в лаборатории органического синтеза и биофармацевтики Института химии академии наук Молдовы. Соединение № 1 - 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-b]-хиназолин-5-она, соединение № 2 – сульфат 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-b]-хиназолин-5-она, соединение № 3 – комплекс 2-меркапто-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-b]-хиназолин-5-она с β-циклодекстрином.

Исследование противотуберкулезной активности проводили на штамме *Mycobacterium terrae* 15755. Данный штамм является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [3]. Исследование противомикобактериальной активности проводили на нетуберкулезном штамме микобактерий - *Mycobacterium intracellulare*, который входит в состав *Mycobacterium avium complex* (МАС). Представители МАС являются одними из основных видов возбудителя, вызывающих микобактериоз [2].

В ходе эксперимента был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для оценки противотуберку-

лезной и противомикобактериальной активности использовали визуальную оценку роста микобактерий в плотной питательной среде. Исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (ДМСО) (концентрация 2000 мкг/мл) добавляли в питательную среду Middlebrook 7H9 Broth with Glycerol для получения требуемых концентраций (200; 100; 50; 25; 12,5 и 6,25 мкг/мл). Далее во все анализируемые растворы высеивали культуру микобактерий. Для холостых контрольных опытов использовали два образца. С целью контроля влияния растворителя в первый образец добавляли ДМСО в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества. Второй образец - контроль роста культуры. Все образцы выдерживали в термостате при 37°C в течение трех недель. Для оценки противотуберкулезной активности определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) (мкг/мл), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. В параллельных экспериментах в качестве эталонов использовали рифампицин, изониазид и этамбутол, которые обладают микобактерицидным действием и используются для лечения туберкулеза.

Результаты определения противотуберкулезной активности: Соединение № 1 в 4 экспериментах из 5 при концентрации 200 мкг/мл полностью подавляло рост микобактерий. Соединение № 2 в 3 экспериментах из 5 при концентрации 200 мкг/мл полностью подавляло рост микобактерий. Соединение № 3 в 4 экспериментах из 5 при концентрации 200 мкг/мл полностью подавляло рост микобактерий. Рифампицин при концентрации 200 мкг/мл полностью подавлял рост микобактерий. Изониазид при концентрациях 50 мкг/мл и 100 мкг/мл полностью подавлял рост микобактерий. Этамбутол при концентрациях 25 мкг/мл и 50 мкг/мл полностью подавлял рост микобактерий. Растворитель ДМСО в концентрации 200 мкг/мл не подавлял рост микобактерий. Таким образом противотуберкулезная активность изучаемых соединений оказалась такая же как у рифампицина.

Результаты определения противомикобактериальной активности: Соединение № 1 во всех 3 экспериментах при концентрации 50,0 мкг/мл подавляло рост микобактерий с обильного роста до слабого роста. При более высоких концентрациях - 100,0 мкг/мл и 200 мкг/мл раствор изучаемого соединения кристаллизовался, поэтому изучаемое соединение не высвободилось в полной мере в питательную среду и рост микобактерий снизился с обильного до сильного. Соединение № 2 во всех 3 экспериментах при концентрации 50 мкг/мл не подавляло рост микобактерий. При более высоких кон-

центрациях - 100,0 мкг/мл и 200 мкг/мл раствор изучаемого соединения кристаллизовался, поэтому изучаемое соединение не высвободилось в полной мере в питательную среду, но даже с учетом кристаллизации при концентрации 200 мкг/мл в одном эксперименте рост микобактерий снизился с обильного до слабого. В остальных экспериментах при концентрациях 100,0 мкг/мл и 200 мкг/мл рост микобактерий снизился с обильного до сильного. Соединение №3 во всех 3 экспериментах при концентрации 50 мкг/мл не подавляло рост микобактерий. При концентрации 100 мкг/мл рост микобактерий снизился с обильного до слабого (в 2 экспериментах из 3) и с обильного до сильного (в 1 эксперименте из 3). При концентрации 200 мкг/мл рост микобактерий снизился с обильного до слабого роста (в 2 экспериментах из 3) и с обильного до незначительного роста (в 1 эксперименте из 3). Растворитель ДМСО в концентрации 200 мкг/мл не подавлял рост микобактерий.

Таким образом три производные пропилтиадиазолохиназолина обладают противомикобактериальной активностью в отношении нетуберкулезного штамма *M. intracellulare*, но установить значение МИК не удалось. Наиболее активным в исследованиях оказалось соединение № 1.

Заключение. Три производные пропилтиадиазолохиназолина обладают противотуберкулезной активностью. МИК каждого соединения 200 мкг/мл, как и у рифампицина. Три производные пропилтиадиазолохиназолина обладают противомикобактериальной активностью, но для установления МИК требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Duca G. et al. Tryptanthrin analogues as inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: Activity against *Mycobacterium tuberculosis*, toxicity, modeling of enzyme binding //Current topics in medicinal chemistry. – 2019. – Т. 19. – №. 8. – С. 609-619.
2. Зими́на В. Н. и др. Микобактериозы: современное состояние проблемы //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19. – №. 4.
3. Griffiths P. A., Babb J. R., Fraise A. P. *Mycobacterium terrae*: a potential surrogate for *Mycobacterium tuberculosis* in a standard disinfectant test //Journal of Hospital Infection. – 1998. – Т. 38. – №. 3. – С. 183-192.