

**Кривошей О. В., Берест Г. Г., Авраменко А. І., Коваленко С. І.**

*Запорізький державний медичний університет*

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ [1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІНУ**

**Ключові слова:** протитуберкульозна активність, похідні [1,2,4]триазино[4,3-с]хіназоліну.

Туберкульоз є сьогодні гострою та актуальною медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, але і у всьому світі. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом наступного десятиліття на нашій планеті буде близько 90 млн. нових випадків туберкульозу, причому більшість з них у віковій групі від 20 до 49 років, тобто в найбільш продуктивний період життя. Епідемія туберкульозу в Україні невпинно прогресує і набуває загрозливих масштабів [1]. Внаслідок політичних і економічних труднощів, децентралізації медичних установ і скорочення бюджету охорони здоров'я існуюча система боротьби з туберкульозом перестала справлятися в належній мірі із зростаючим числом хворих. На додаток до цього високий рівень захворюваності туберкульозом серед асоціальних груп населення (колишні ув'язнені, мігранти, безпритульні) погіршує і без того складну ситуацію. До перерахованих проблем приєдналися такі моменти патоморфозу туберкульозу, як резистентність та ВІЛ-інфекції. Все це призвело до того, що проведення боротьби з туберкульозом старими методами стало неможливим. Отже, вирішення соціальних проблем і, безперечно, пошук і створення резистентностійких протитуберкульозних засобів є актуальною проблемою сьогодення.

Для оцінки протитуберкульозної активності нами відібрані сполуки (1.1-1.3), які синтезовані на кафедрі органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету [2] та у тесті на антибактеріальну дію показали високу активність по відношенню до *Mycobacterium luteum*. Досліджувані сполуки є похідними [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну і мають наступну будову (рис. 1).

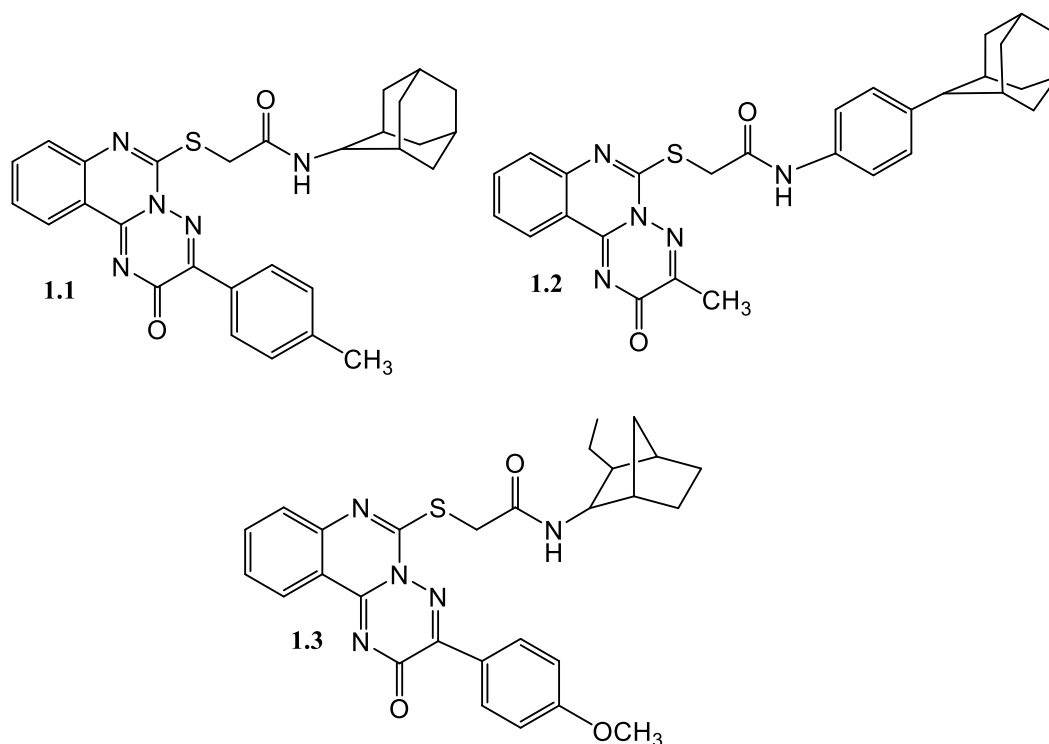


Рис. 1. Будова *N*-циклоалкіл-(циклоалкаріл)-2-[(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів (**1.1-1.3**)

Протитуберкульозну активність синтезованих сполук вивчали у середовищі Левенштейна-Йенсена, що використовується при визначенні стійкості до антибіотиків, за методом Канетті *in vitro* [3]. В якості культури, обраної для тестування, використовували лабораторний штам *Mycobacterium tuberculosis* *H<sub>37</sub>R<sub>V</sub>*, чутливий до антибактеріальних препаратів групи гідразидів ізонікотинової кислоти. Робочі концентрації досліджуваних речовин отримували шляхом розведення 0,1 г наважки в 10 мл спирту етилового у мірній колбі на 100 мл. Після цього готували 4 розчини: розчин А (0,1 г наважки у 10 мл спирту доводили у мірній колбі до 100 мл водою стерильною, концентрація сполуки  $1 \times 10^{-3}$  г/мл); розчин Б (1,0 мл розчину А доводили у мірній колбі до 10 мл водою стерильною, концентрація сполуки  $1 \times 10^{-4}$  г/мл); розчин В (1,0 мл розчину Б доводили у мірній колбі до 10 мл водою стерильною, концентрація сполуки  $1 \times 10^{-5}$  г/мл); розчин Г (2,0 мл розчину В доводили у мірній колбі до 100 мл водою стерильною, концентрація сполуки  $0,2 \times 10^{-6}$  г/мл). Середовище Левенштейна-Йенсена з отриманою концентрацією досліджуваних речовин розливали по 5,0 мл у стерильні пробірки та згортали у скошеному вигляді за 85 °С протягом 30 хв в приладі для згортання сироватки крові. На готове середовище засівали суспензію лабораторного штаму *Мyc. tuberculosis H<sub>37</sub>R<sub>V</sub>*, відкаліброваного за

стандартом мутності 1МсF ( $300 \times 10^6$  мікротіл/мл) та розведену до  $10^{-4}$  стерильним фізіологічним розчином натрію хлориду. Паралельно було зроблено два контрольні посіви на середовище Левенштейна-Йенсена без додавання досліджуваних речовин. Посіви інкубовано в термостаті за  $37^\circ\text{C}$ . Чутливість визначали вимірюванням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) - найменшої концентрації досліджуваних сполук, яка повністю пригнічує видимий ріст мікроорганізмів.

**Висновки.** Проведені дослідження показали, що МІК для досліджених сполук складає  $0,2 \times 10^{-6}$  г/мл. Таким чином, *N*-циклоалкіл-(циклоалкаріл)-2-[(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)тіо]ацетаміди (**1.1-1.3**) в інтервалі наведених концентрацій проявляють високу протитуберкульозну активність і потребують більш поглиблених досліджень.

#### Література:

1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Украине. - Режим доступа: <http://tb.org.ua/statistics/problema-tuberkuleza-v-ukraine.html>
2. Берест Г. Г. 3-*R*-6-тіо-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они: синтез, функціоналізація, фізико-хімічні та біологічні властивості : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 15.00.02 Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького / Г. Г. Берест. - Львів, 2012. - 24 с.
3. Стандарти бактеріологічної діагностики туберкульозу в лабораторіях протитуберкульозних закладів України: навчальний посібник для фахівців бактеріологічних лабораторій закладів протитуберкульозної служби України / О. А. Журило, А. І. Барбова, Т. Г. Глушкевич, Л. В. Третякова. - Київ, 2012. - 188 с. - Режим доступа: [http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/posibnyk\\_1\\_2012.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/posibnyk_1_2012.pdf)