

УДК 547.853:616-022.7

## ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4 И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В ОТНОШЕНИИ *ESCHERICHIA COLI*

**С.А. Лужнова<sup>1</sup>, А.В. Воронков<sup>2</sup>, И.П. Кодониди<sup>2</sup>,  
Н.М. Габитова<sup>1</sup>, Суда Билль<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России,  
414057, Россия, г. Астрахань, проезд Островского, д. 3

<sup>2</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11  
E-mail: prohor.77@mail.ru

*На протяжении, как минимум, последних пятнадцати лет в структуре нозокомиальных инфекций в различных странах мира лидирующее положение занимают грамотрицательные возбудители, в частности *Escherichia coli*. Данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют о нарастающей резистентности данного патогена к антибиотикам, что обуславливает актуальность создания и разработку новых antimикробных средств. Первичный скрининг новых производных 1,3-диазиона-4 и их нециклических предшественников позволил выявить среди них соединения-лидеры, способные активно подавлять рост *E. coli*, перспективные для дальнейшего изучения.* Цель исследования. Исследовать активность соединений под лабораторными шифрами ПЯTs4, ПЯTs6, ПЯTs7, ПЯTd8, ПЯTd9, ПЯTd15 в отношении *Escherichia coli*. Материалы и методы. Исследование активности соединений проведены на коллекционных и свежевыделенных штаммах от больных с разной патологией. Все штаммы перед посевами были идентифицированы посредством программно-аппаратного комплекса BIOMIC V3 (Giles Scientific, США) для подтверждения принадлежности к роду и виду. Штаммы, использованные в работе, предварительно исследовали на чувствительность к антибактериальным препаратам методом дисков для оценки наличия или отсутствия резистентности. Активность новых соединений изучали методом серийных разведений. Результаты и обсуждение. Исследование чувствительности штаммов методом дисков к антибактериальным препаратам, применяемым при этиотропной терапии инфекций, вызываемых *Escherichia coli*, выявило среди них микроорганизмы с множественной лекарственной резистентностью. Анализ посевов штаммов показал, что все исследованные соединения обладают способностью подавлять рост *E. coli* как коллекционных, так и свежевыделенных от больных с различной патологией. Заключение. Самыми активными в отношении изученных штаммов являются вещества под лабораторными шифрами ПЯTd8 и ПЯTs4. При этом показатели МПК<sub>50</sub> всех соединений не превышают 10–20 мкг/мл, что позволяет считать их перспективными для дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** соединения ПЯTs4, ПЯTs6, ПЯTs7, ПЯTd8, ПЯTd9, ПЯTd15, *Escherichia coli*, активность, МПК

**Для цитирования:**  
Лужнова С.А., Воронков А.В.,  
Кодониди И.П., Габитова Н.М., Суда Билль.  
**ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ НОВЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4  
И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ  
В ОТНОШЕНИИ *ESCHERICHIA COLI*.**  
*Фармация и фармакология.* 2018;6(1):73-85.  
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-1-73-85  
© Лужнова С.А., Воронков А.В.,  
Кодониди И.П., Габитова Н.М., Суда Билль, 2018

**For citation:**  
Luzhnova S.A., Voronkov A.V.,  
Kodonidi I.P., Gabitova N.M., Suda Billel.  
**INVESTIGATION OF THE ACTIVITY  
OF 1,3-DIAZINONE-4 NEW DERIVATIVES  
AND THEIR NON-CYCLIC PRECURSORS  
IN RESPECT OF *ESCHERICHIA COLI*.**  
*Pharmacy & Pharmacology.* 2018;6(1):73-85. (In Russ.).  
DOI: 10.19163/2307-9266-2018-6-1-73-85

## **INVESTIGATION OF THE ACTIVITY OF 1,3-DIAZINONE-4 NEW DERIVATIVES AND THEIR NON-CYCLIC PRECURSORS IN RESPECT OF *ESCHERICHIA COLI***

**S.A. Luzhnova<sup>1</sup>, A.V. Voronkov<sup>2</sup>, I.P. Kodonidi<sup>2</sup>, N.M. Gabitova<sup>1</sup>, Suda Billel<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>FSBI "Research Institute for the Study of Leprosy",

3, Ostrovsky Passage, Astrakhan, Russia, 414057

<sup>2</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State  
Medical University, 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: prohor.77@mail.ru

*In various countries of the world, for at least last fifteen years, in the structure of nosocomial infections the leading position has been occupied by gram-negative pathogens, Escherichia coli in particular. The data of the World Health Organization testify the increasing resistance of this pathogen to antibiotics, which determines the relevance of creating and developing new antimicrobial agents. Primary screening of new 1,3-diazinone-4 derivatives and their non-cyclic precursors made it possible to identify the leader compounds capable of active suppressing the growth of E. coli and promising for the further study. The aim of the study is to investigate the activity of the compounds under laboratory ciphers of PYaTs4, PYaTs6, PYaTs7, PJTd8, PYaTd9, PYaTd15 with respect to Escherichia coli. Materials and methods. The study of the activity of the compounds was carried out on the basis of collection and freshly isolated strains from patients with different pathologies. Before the inoculation all the strains were identified by means of the BIOMIC V3 software complex (Giles Scientific, USA) to confirm their belonging to the genus and species. The strains used in the work were previously tested for susceptibility to antibacterial drugs by the disk method to assess the presence or absence of resistance. The activity of the new compounds was studied by the serial dilution method. Results and discussion. The investigation of the sensitivity of the strains by the disk method to antibacterial drugs used in the etiopathic therapy of infections caused by Escherichia coli revealed microorganisms with multiple drug resistance. The analysis of the inoculation of the strains showed that all the studied compounds have the ability to suppress the growth of E. coli being both collectively and freshly isolated from patients with various pathologies. Conclusion. The substances under the laboratory ciphers of PYaTd8 and PYaTs4 are the most active in respect to the studied strains. At the same time, the MIC<sub>50</sub> (minimum inhibitory concentration) of all the compounds does not exceed 10–20 µg / ml, which makes them promising for the further study.*

**Keywords:** compounds of PYaTs4, PYaTs6, PYaTs7, PJTd8, PYaTd9, PYaTd15, *Escherichia coli*, activity, MIC

**ВВЕДЕНИЕ.** На протяжении, как минимум, последних пятнадцати лет в структуре нозокомиальных инфекций в различных странах мира лидирующее положение занимают грамотрицательные возбудители. По результатам многоцентровых исследований, проводимых в России и за рубежом, наблюдается возрастание этиологической значимости *Escherichia coli* [1–4].

*E. coli* является привычным обитателем кишечника здорового человека. Среди её популяций существуют высокоадаптированные клонны, приобретшие в силу различных причин вирулентность. Это позволяет им хорошо приспособливаться к непривычным условиям и вызывать широкий спектр заболеваний: инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, пневмонии, инфекции в области хирургических вмешательств, менингиты, катетер-ассоциированные инфекции, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей. При этом инфекции любой локализации могут сопровождаться бактериемией и сепсисом [5–8].

Анализ чувствительности выделенных микробов к антибактериальным препаратам свидетельствует о росте резистентности. По данным многоцентровых исследований, к 2008 г. среди изученных штаммов идентифицировано до 77% бе-

та-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) – продуцентов, для которых характерна низкая чувствительность к цефалоспоринам III–IV поколения, тикарциллину/claveulanату, фторхинолонам, амоксициллину/claveulanату, гентамицину, ко-тримоксазолу. В настоящее время во всех регионах Всемирной организации здравоохранения наблюдается высокий уровень устойчивости *E. coli* к цефалоспоринам и фторхинолонам третьего поколения – двум важнейшим и широко используемым типам противобактериальных лекарственных средств, который продолжает нарастать, отмечается появление случаев устойчивости к карбопенемам [9–20].

Антибиотикорезистентность всегда считавшаяся проблемой лишь больных стационаров, в настоящее время актуальна и для амбулаторных инфекций. Спектр возбудителей, как правило, представлен на 85–95% *E. coli*. Мониторинг резистентности внебольничных штаммов показывает выраженную тенденцию к её росту [21–24].

Проблема растущей резистентности обуславливает актуальность создания и разработку новых антимикробных средств [25–27]. Предварительный анализ возможной биологической активности новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников, полученных посредством ком-

пьютерного прогнозирования, предполагал наличие у них антибактериальной активности [28]. Первичный скрининг соединений данного ряда под лабораторными шифрами ПЯТd1, ПЯTs2, ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTs5, ПЯTs6 ПЯTs7, ПЯTd8, ПЯTd9, ПЯTd10, ПЯTd11, ПЯTd12, ПЯTd13, ПЯTd14, ПЯTd15 в отношении *E. coli* позволил выявить среди них соединения-лидеры, способные подавлять рост данного патогена, перспективные для дальнейшего изучения [29].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Исследовать активность соединений под лабораторными шифрами ПЯTs4, ПЯTs6, ПЯTs7, ПЯTd8, ПЯTd9, ПЯTd15 в отношении *Escherichia coli* методом серийных разведений, оценить их перспективность для исследования *in vivo*.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Исследование активности соединений под лабораторными шифрами ПЯTs4, ПЯTs6, ПЯTs7, содержащие фрагмент «s» (сульфон), и ПЯTd8, ПЯTd9, ПЯTd15, содержащие фрагмент «d» (дапсон), в отношении *Escherichia coli* было проведено на четырёх коллекционных штаммах: *E. coli C<sub>600</sub>*, *E. coli BL<sub>21</sub>*, *E. coli Im<sub>110</sub>* (ФГУП «ГосНИИ генетика», г. Москва), *E. coli NIIL 01* (ФГБУ «НИИЛ», г. Астрахань) и штаммах-изолятов от больных (ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3 им. С. М. Кирова, г. Астрахань»): *E. coli BK 198*, *E. coli BK 192*, *E. coli tya1*, *E. coli tya2* (выделены из трофических язв); *E. coli BK 297*, *E. coli BK 39* (выделены из мочи).

Все штаммы перед посевами были идентифицированы посредством программно-аппаратного комплекса BIOMIC V3 (*Giles Scientific*, США) для подтверждения принадлежности к роду и виду.

Активность соединений изучали методом серийных разведений: на первом этапе проводили посев штаммов в мясопептонный бульон с предварительно разведенными соединениями в порядке убывания концентрации в геометрической прогрессии с

коэффициентом 2: от 128 мкг/мл до 0,5 мкг/мл. В качестве контроля использовали посевы с растворителем (ДМСО в эквиобъемах), посевы без добавления в среду веществ (положительный контроль), контроль на стерильность среды (среда без посевов и соединений). Через сутки инкубации в термостате при 37°C пробирки центрифугировали, осадок стерильно отмывали, затем пересевали на среду Эндо. Через сутки инкубации посевы оценивали визуально, затем проводили подсчет выросших колоний на аппарате BIOMIC V3. Определяли минимальную концентрацию соединений после инкубации, с которой подавлялся рост колонииобразующих единиц относительно контроля на 50% ( $MPC_{50}$ ), на 90-100% ( $MPC_{90-100}$ ). Проводили сравнительный анализ активности веществ [30, 31].

Штаммы, использованные в работе, предварительно исследовали на чувствительность к антибактериальным препаратам методом дисков для оценки наличия или отсутствия резистентности [32]. Использовали набор дисков индикаторных ДИ-ПЛС-50-01 («Научно-исследовательский центр фармакотерапии ЗАО», г. Санкт-Петербург). Результаты считывали на аппарате BIOMIC V3.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «BIOSTAT 2009» (*Analist Soft Ins.*, США). Вариационные ряды проверяли на нормальность по критерию Колмогорова-Смирнова. Показатель достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05-0,01$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Исследование чувствительности штаммов методом дисков к антибактериальным препаратам, применяемым при этиотропной терапии инфекций, вызываемых *Escherichia coli*, выявило среди них микроорганизмы с множественной лекарственной резистентностью (табл. 1).

**Таблица 1 – Чувствительность штаммов *Escherichia coli* к антибиотикам**

<b>Антибиотики</b>	<b>Штаммы <i>Escherichia coli</i></b>									
	<b>C<sub>600</sub></b>	<b>BL<sub>21</sub></b>	<b>Im<sub>110</sub></b>	<b>NIIL tya 01</b>	<b>BK 198</b>	<b>BK 192</b>	<b>BK tya 1</b>	<b>BK tya 2</b>	<b>BK 297</b>	<b>BK 39</b>
Амоксициллин	S	S	S	R	R	S	R	R	I	S
Амоксициллин-claveуланат	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S
Ципрофлоксацин	S	S	R	R	I	I	I	S	R	R
Гентамицин	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
Левофлоксацин	S	R	S	S	S	S	S	I	S	R
Цефтазидим	R	S	R	R	R	S	R	R	S	R
Цефиксим	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S
Цефотаксим	S	S	S	R	R	S	R	S	R	R
Цефепим	R	R	I	I	R	R	R	I	R	R
Ампициллин-сульбактам	S	R	S	I	R	S	R	R	R	S
Тикарциллин-claveуланат	R	S	I	S	R	S	R	I	S	S
Имипенем	S	R	S	I	R	R	R	I	I	I
Цефтриаксон	S	R	I	S	R	R	R	S	R	R
Амикацин	S	I	S	I	S	S	S	R	S	S
Норфлоксацин	S	R	S	S	R	R	R	S	R	R

Примечание: R – резистентные; I – умеренно-резистентные; S – чувствительные

Анализ посевов коллекционных штаммов показал, что из соединений, содержащих фрагмент «ss», наиболее активно в отношении их действует ПЯTs4: его МПК<sub>50</sub> составляла 0,5–1,0 мкг/мл, концентрация

128 мкг/мл в трёх случаях из четырёх являлась бактерицидной. МПК<sub>50</sub> соединений ПЯTs6 и ПЯTs7 была выше в 2–4 раза, бактерицидного действия не наблюдали (табл. 2).

**Таблица 2 – Активность соединений в отношении коллекционных штаммов *Escherichia coli* (МПК, мкг/мл)**

Соединение	<i>E. coli C<sub>600</sub></i>		<i>E. coli BL<sub>21</sub></i>	
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90-100</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90-100</sub>
ПЯTs4	1	128	0,5	128
ПЯTs6	1	128	1	128
ПЯTs7	8	128	4	128
ПЯTd8	0,5	128	0,5	128
ПЯTd9	1	128	2	128
ПЯTd15	2	128	4	128
<i>E. coli Im<sub>110</sub></i>		<i>E. coli NIH 01</i>		
ПЯTs4	0,5	128	1	128
ПЯTs6	1	-	1	128
ПЯTs7	8	128	8	128
ПЯTd8	0,5	128	0,5	128
ПЯTd9	8	128	16	128
ПЯTd15	8	-	8	128

Среди соединений, имеющих в своём составе фрагмент «d», высокую активность показало вещество ПЯTd8. Его МПК<sub>50</sub> соответствовала 0,5 мкг/мл, высокие концентрации подавляли рост 98–100% популяции. Активность ПЯTd9 и ПЯTd15 в зависимости от штамма сильно варьировала: диапазон МПК<sub>50</sub> составлял 1–16 мкг/мл, концентрация 128 мкг/мл соответствовала МПК<sub>88-90</sub> (табл. 2).

В отношении штаммов *E. coli*, выделенных из

трофических язв больных, наибольшую активность из соединений, содержащих фрагмент «ss», проявляло ПЯTs4: оно ингибирало рост 50% бактерий при концентрации 1 мкг/мл, а при 128 мкг/мл – 90–95%. Диапазон МПК<sub>50</sub> для соединения ПЯTs6 составлял 1–2 мкг/мл, для ПЯTs7 выше: 4–8 мкг/мл. При их максимально высокой концентрации, применяемой в данном исследовании, подавлялся рост не более 90% микроорганизмов (табл. 3).

**Таблица 3 – Активность соединений в отношении штаммов *Escherichia coli* (мкг/мл), выделенных из трофических язв больных**

Соединение	<i>E. coli BK 198</i>		<i>E. coli BK 192</i>	
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90-100</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90-100</sub>
ПЯTs4	1	128	1	128
ПЯTs6	1	-	1	-
ПЯTs7	4	-	8	128
ПЯTd8	0,5	128	0,5	128
ПЯTd9	8	128	8	128
ПЯTd15	16	-	8	128
<i>E. coli BK tya1</i>		<i>E. coli BK tya2</i>		
ПЯTs4	1	128	1	128
ПЯTs6	2	128	2	-
ПЯTs7	4	-	4	128
ПЯTd8	0,5	128	0,5	128
ПЯTd9	8	128	4	128
ПЯTd15	16	128	8	128

Из соединений, содержащих фрагмент «d», как и в случае коллекционных штаммов, активнее других действовало вещество под лабораторным шифром ПЯTd8. Рост 50% популяции подавлялся соединением также при концентрациях 0,5 мкг/мл. При концентрации 128 мкг/мл количество выросших колоний составляло менее 10% от контроля. К соединениям ПЯTd9 и ПЯTd15 штаммы бактерий, выделенные

из трофических язв, были менее чувствительны. Их МПК<sub>50</sub> соответствовала диапазону 4–16 мкг/мл, а в концентрации 128 мкг/мл они ингибировали рост менее 90% популяции (табл. 3).

Анализ посевов штаммов, выделенных из мочи урологических больных, свидетельствовал, что все исследованные соединения проявляют выраженную способность подавлять рост микроорганизмов (табл. 4).

**Таблица 4 – Активность соединений в отношении штаммов *Escherichia coli* (мкг/мл), выделенных из мочи больных**

Соединение	<i>E. coli</i> BK 297		<i>E. coli</i> BK 39	
	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90-100</sub>	МПК <sub>50</sub>	МПК <sub>90-100</sub>
ПЯTs4	0,5	128	0,5	128
ПЯTs6	1	128	1	128
ПЯTs7	1	128	2	128
ПЯTd8	0,5	128	0,5	128
ПЯTd9	1	-	1	128
ПЯTd15	1	128	1	128

Высокую активность показали ПЯTs4 и ПЯTd8. МПК<sub>50</sub> этих соединений соответствовала 0,5 мкг/мл, а при концентрации 128 мкг/мл они действовали бактерицидно. Соединения ПЯTs6 и ПЯTs7 имеют МПК<sub>50</sub> в диапазоне 1–2 мкг/мл, а инкубация с этими соединениями в концентрации 128 мкг/мл способствует подавлению роста штаммов на 90–95%. МПК<sub>50</sub> веществ ПЯTd9 и ПЯTd15 соответствует 1 мкг/мл, высокая концентрация ингибирует рост популяции на 85–95% (табл. 4).

Средние статистические показатели активности соединений представлены в таблице 5. Результаты показывают, что самым активным соединением из

группы, содержащей фрагмент «s», является ПЯTs4. МПК<sub>50</sub> данного соединения соответствует 0,8 мкг/мл, при этом половина исследованных штаммов чувствительна к концентрации 1,0 мкг/мл. Медиана МПК<sub>50</sub> соединения ПЯTs6 незначительно превышает величину медианы ПЯTs4, средние показатели МПК<sub>50</sub> выше более чем в два раза, но данные различия также не являются статистически достоверными. Бактериостатическое действие вещества ПЯTs7 в отношении использованных штаммов проявлялось значительно слабее, чем у первых двух соединений: МПК<sub>50</sub> статистически значимо превышала МПК<sub>50</sub> соединений ПЯTs4 и ПЯTs6.

**Таблица 5 – Среднестатистические показатели активности соединений в отношении штаммов *E. coli***

Соединения	МПК <sub>50</sub>	
	M±m, мкг/мл	Me±m, мкг/мл
ПЯTs4	0,8±0,3***	1,0±0,03***
ПЯTs6	2,1±0,67***	1,5±0,27***
ПЯTs7	5,1±0,8	4,0±0,3
ПЯTd8	0,5±0	0,5±0
ПЯTd9	5,7±1,5^^^	6,0±0,6^^^
ПЯTd15	7,2±1,7^^^	8,0±0,69^^^

Примечание: \*\* – p≤0,01; \*\*\* – p≤0,001 относительно ПЯTs7; ^^^ – p≤0,001 относительно ПЯTd8

Выраженными бактериостатическими свойствами, как показывают исследования, обладает соединение ПЯTd8. Среднестатистический показатель МПК<sub>50</sub> данного вещества составляет 0,5 мкг/мл.

Исследованные штаммы были сравнительно менее чувствительны к соединениям ПЯTd9 и ПЯTd15. Минимальные подавляющие концентрации этих веществ статистически достоверно превышали показатели активности ПЯTd8.

**INTRODUCTION.** For at least fifteen year, the gram-negative pathogens have been occupying the leading position in the structure of nosocomial infections in various countries of the world. According to the results of multicenter studies conducted in Russia and abroad, there is an increase of the etiological significance of *Escherichia coli* [1–4]. *E.coli* is a habitual inhabitant of the intestine of a healthy person. Among its populations, there are highly adapted clones that have acquired vir-

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, все исследованные соединения обладают способностью подавлять рост *E. coli* как коллекционных, так и свежевыделенных от больных с различной патологией. Самыми активными в отношении изученных штаммов являются вещества под лабораторными шифрами ПЯTd8 и ПЯTs4. При этом показатели МПК<sub>50</sub> всех соединений не превышают 10–20 мкг/мл, что позволяет считать их перспективными для дальнейшего исследования их активности *in vivo*.

ulence for various reasons. This allows them to adapt to unusual conditions well and to cause a wide range of diseases: urinary tract infections, intra-abdominal infections, pneumonia, infections in the field of surgical interventions, meningitis, catheter-associated infections, osteomyelitis, skin and soft tissue infections. In this case, any infection of any localization may be accompanied by bacteremia and sepsis [5–8].

The sensitivity analysis of isolated microorganisms

to antibacterial drugs indicates an increase in resistance. According to multicenter research, by 2008, among the studied strains, up to 77% of extended-release beta-lactamases (ERBL)-producers, characterized by low sensitivity to cephalosporins of III-IV generation, ticarcillin / clavulanate, fluoroquinolones, amoxicillin / clavulanate, gentamicin, co-trimoxazole had been identified.

Currently, in all regions of the World Health Organization, there is a high level of resistance of *E. coli* to cephalosporins and third generation fluoroquinolones - two of the most important and widely used types of antibacterial drugs, which continues to increase. There is also the occurrence of cases of resistance to carbopenems [9–20].

Antibiotic resistance has always been considered a problem for only inpatients, and currently it is also relevant for outpatient infections. The spectrum of pathogens, as a rule, is represented by *E. coli* (85–95%). The monitoring of the resistance of community-acquired strains shows a pronounced tendency to its growth [21–24].

The problem of growing resistance causes the urgency of creating and developing new antimicrobial agents [25–27]. A preliminary analysis of the possible biological activity of the new 1,3-diazinon-4 derivatives and their non-cyclic precursors, obtained by means of computer prediction, suggested the presence of antibacterial activity in them [28]. Primary screening of the compounds under laboratory ciphers of PYaTs4, PYaTs6, PYaTs7, PJTd8, PYaTd9, PYaTd15 with respect to *E. coli* made it possible to identify the leader compounds capable of active suppressing the growth of *E. coli* and promising for the further study [29].

**THE AIM OF THE STUDY** is to investigate the activity of the compounds under laboratory ciphers of PYaTs4, PYaTs6, PYaTs7, PYaTd8, PYaTd9, PYaTd15 with respect to *Escherichia coli* by serial dilution method to evaluate their prospects for *in vivo* research.

**MATERIALS AND METHODS.** The study of the activity of the compounds under laboratory ciphers of PYaTs4, PYaTs6, PYaTs7, containing the “s” fragment (sulfone), and PYaTd8, PYaTd9, PYaTd15, containing the “d” fragment (dapsone), with respect to *Escherichia coli*, was carried out on the basis of four collection strains: *E. coli* C600, *E. coli* BL21, *E. coli* Im110 (Federal State Unitary Enterprise «State Scientific Research Institute of Genetics», Moscow), *E. coli* NII 01 (Federal State Budgetary Institution «Research and testing laboratory», Astrakhan), and the strains-isolates from patients (State Budgetary Healthcare Institution JSC “City Clinical Hospital No. 3 named after SM Kirov”, Astrakhan): *E. coli* BK 198, *E. coli* BK 192, *E. coli* BK tya1, *E. coli* VK tya2 (isolated from trophic ulcers), *E. coli* BK 297, *E. coli* BK 39 (isolated from urine).

Before the inoculation all the strains were identified by means of the BIOMIC V3 hardware-software complex (Giles Scientific, USA) to confirm their belonging to the genus and species. The activity of the compounds was studied by the serial dilutions method: in the first stage, the strains were planted in the meat-peptone broth (MPB) with previously diluted compounds in decrease of concentration in a geometric progression with a factor of 2: from 128 µg / ml to 0.5 µg / ml. As a control we used the inoculations with a solvent (DMSO in equivolumes), inoculations without adding substances to the medium (a positive control), control over the sterility of the medium (medium without crops and compounds). After a day of incubation in a thermostat at 37°C, the tubes were centrifuged, the precipitate was sterilely washed and then reinoculated to Endo medium. After a day of incubation, the inoculations were assessed visually then the grown colonies were counted by BIOMIC V3 apparatus. The concentration of the compounds after the incubation with which the growth of colony forming units (CFU) was inhibited with respect to control by 50% ( $\text{MIC}_{50}$ ), by 90–100% ( $\text{MPK}_{90-100}$ ) was determined. A comparative analysis of the activity of substances was carried out [30, 31].

The strains used in the study were previously investigated for sensitivity to antibacterial drugs by the disk method to assess the presence or absence of resistance [32]. A set of indicator disks DI-PLS-50-01 (“Research Center for Pharmacotherapy of CJSC”, St. Petersburg) was used. The results were read on the BIOMIC V3 apparatus.

The statistical processing of the results was carried out with the help of the BIOSTAT 2009 program (*Analist SoftIns., USA*). The variational series were checked for normality by Kolmogorov-Smirnov’s test. The reliability indicator of differences was determined by Student’s t-test. Statistically, significant differences were considered at  $p \leq 0.05-0.01$ .

**RESULTS AND DISCUSSION.** The investigation of the sensitivity of the strains by the disk method to antibacterial drugs used in the etiotropic therapy of infections caused by *Escherichia coli* revealed microorganisms with multiple drug resistance (Table 1).

The analysis of the inoculations of the collection strains showed that of all the compounds containing the “s” fragment, the most active in relation to them is PYaTs4: its  $\text{MIC}_{50}$  was 0.5–1.0 µg / ml, the concentration of 128 µg / ml in three of four cases was bactericidal.

The  $\text{MIC}_{50}$  of PYaTs6 and PYaTs 7 compounds was 2–4 times higher, no bactericidal action was observed (Table 2).

**Table 1 – Sensitivity of *Escherichia coli* strains to antibiotics**

Antibiotics	Escherichia coli strains									
	C 600	BL 21	Im 110	NIIL tya 01	BK 198	BK 192	BK tya1	BK tya2	BK 297	BK 39
Amoxicillin	S	S	S	R	R	S	R	R	I	S
Amoxicillin-clavulanate	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S
Ciprofloxacin	S	S	R	R	I	I	I	S	R	R
Gentamicin	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S
Levofloxacin	S	R	S	S	S	S	S	I	S	R
Ceftazidime	R	S	R	R	R	S	R	R	S	R
Cefixime	R	R	S	R	R	S	R	R	R	S
Cefotaxime	S	S	S	R	R	S	R	S	R	R
Cefepime	R	R	I	I	R	R	R	I	R	R
Ampicillin-sulbactam	S	R	S	I	R	S	R	R	R	S
Ticarcillin-clavulanate	R	S	I	S	R	S	R	I	S	S
Imipenem	S	R	S	I	R	R	R	I	I	I
Ceftriaxone	S	R	I	S	R	R	R	S	R	R
Amicacin	S	I	S	I	S	S	S	R	S	S
Norfloxacin	S	R	S	S	R	R	R	S	R	R

Note: R – resistant; I – moderately resistant; S – sensitive

**Table 2 – Activity of compounds with respect to collection strains of *Escherichia coli* (MIC, µg / ml)**

Compound	<i>E. coli</i> C <sub>600</sub>		<i>E. coli</i> BL <sub>21</sub>	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90-100</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90-100</sub>
PYaTs4	1	128	0.5	128
PYaTs6	1	128	1	128
PYaTs7	8	128	4	128
PYaTd8	0.5	128	0.5	128
PYaTd9	1	128	2	128
PYaTd15	2	128	4	128
<i>E. coli</i> Im <sub>110</sub>		<i>E. coli</i> NIIL 01		
PYaTs4	0.5	128	1	128
PYaTs6	1	-	1	128
PYaTs7	8	128	8	128
PYaTd8	0.5	128	0.5	128
PYaTd9	8	128	16	128
PYaTd15	8	-	8	128

Among the compounds having the “d” fragment in their composition, the high activity was shown by the substance PYaTd8. Its MIC<sub>50</sub> corresponded to 0.5 µg / ml, high concentrations suppressed the growth of 98–100% of the population. The activity of PYaTd9 and PYaTd15, depending on the strain, varied greatly: the MIC<sub>50</sub> range was 1–16 µg / ml, the concentration of 128 µg / ml corresponded to MIC<sub>88-90</sub> (Table 2).

As for E.coli strains, isolated from patients' trophic ulcers, the most active of the compounds containing the “s” fragment was PYaTs4: it inhibited the growth of 50% of bacteria at the concentration of 1 µg / ml, and 90–95 % at 128 µg / ml. The MIC<sub>50</sub> range for the PYaTs6 compound was 1–2 µg / ml, for PYaTs 7 it was even higher: 4–8 µg / ml. At their highest concentration, used in this

study, the growth was limited to no more than 90% of microorganisms (Table 3).

Among the compounds containing the “d” fragment, just as in the case of collection strains, the substance under the laboratory cipher of PYaTd8 was more active than others. The growth of 50% of the population was also suppressed by the compound at concentrations of 0.5 µg / ml. At a concentration of 128 µg / ml, the number of grown colonies that was less than 10% of the control. The strains of bacteria isolated from trophic ulcers were less sensitive to PYaTd9 and PYaTd15 compounds. Their MIC<sub>50</sub> corresponded to the range of 4–16 µg / ml, and at a concentration of 128 µg / ml they inhibited the growth of less than 90% of the population (Table 3).

**Table 3 – Activity of compounds with respect to *Escherichia coli* strains ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) isolated from trophic ulcers of patients**

Соединение	<i>E. coli</i> BK 198		<i>E. coli</i> BK 192	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90-100</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90-100</sub>
PYaTs4	1	128	1	128
PYaTs6	1	-	1	-
PYaTs7	4	-	8	128
PYaTd8	0.5	128	0.5	128
PYaTd9	8	128	8	128
PYaTd15	16	-	8	128
<i>E. coli</i> BK tya1		<i>E. coli</i> BK tya2		
PYaTs4	1	128	1	128
PYaTs6	2	128	2	-
PYaTs7	4	-	4	128
PYaTd8	0.5	128	0.5	128
PYaTd9	8	128	4	128
PYaTd15	16	128	8	128

The analysis of the inoculation of the strains isolated from the urine of urological patients showed that all the

studied compounds showed a pronounced ability to suppress the growth of microorganisms (Table 4).

**Table 4 – Activity of compounds with respect to *Escherichia coli* strains ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) isolated from urine of patients**

Compound	<i>E.coli</i> BK 297		<i>E.coli</i> BK 39	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90-100</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90-100</sub>
PYaTs4	0.5	128	0.5	128
PYaTs6	1	128	1	128
PYaTs7	1	128	2	128
PYaTd8	0.5	128	0.5	128
PYaTd9	1	-	1	128
PYaTd15	1	128	1	128

A high activity was shown by PYaTs4 and PYaTd8. The MIC<sub>50</sub> of these compounds corresponded to 0.5  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , and at the concentration of 128  $\mu\text{g} / \text{ml}$  they acted bactericidally. The PYaTs6 PYaTs7 and PYaTs7 compounds have an MIC<sub>50</sub> in the range of 1–2  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , and the incubation with these compounds at the concentration of 128  $\mu\text{g} / \text{ml}$  suppresses the growth of strains by 90–95%. MIC<sub>50</sub> of substances PYaTd9 and PYaTd15 corresponds to 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , the high concentration inhibits population growth by 85–95% (Table 4).

The average statistical indices of the activity of the compounds are given in Table 5. The results show that

the most active compound from the group containing the “s” fragment is PYaTs4. The MIC<sub>50</sub> of this compound corresponds to 0.8  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , with half of the strains studied being sensitive to the concentration of 1.0  $\mu\text{g} / \text{ml}$ .

The median MIC<sub>50</sub> of the PYaTs6 compound is slightly higher than the median PYaTs4, the average indicators of MIC<sub>50</sub> are more than twice as high, but these differences are not statistically significant either. The bacteriostatic action of PYaTs7 with respect to the strains used was much weaker than in the first two compounds: MIC<sub>50</sub> statistically significantly exceeded the MIC<sub>50</sub> of PYaTs4 and PYaTs6 compounds.

**Table 5 – Average statistical indices of the activity of compounds with respect to *E. coli* strains**

Compounds	MIC <sub>50</sub>	
	M±m, $\mu\text{g} / \text{ml}$	Me±m, $\mu\text{g} / \text{ml}$
PYaTs4	0.8±0.3***	1.0±0.03***
PYaTs6	2.1±0.67***	1.5±0.27***
PYaTs7	5.1±0.8	4.0±0.3
PYaTd8	0.5±0	0.5±0
PYaTd9	5.7±1.5^^^	6.0±0.6^^^
PYaTd15	7.2±1.7^^^	8.0±0.69^^^

Note: \*\* – p≤ 0.01; \*\*\* – p≤ 0.001 respectively PYaTs7; ^ – p≤ 0.001 respectively PYaTd8

As the research shows, the compound PYaTd8 has expressed bacteriostatic properties. The

median indicator of MIC<sub>50</sub> of this substance is 0.5  $\mu\text{g} / \text{ml}$ .

The studied strains were comparatively less sensitive to the compounds of PYaTd9 and PYaTd15. The minimal suppressing concentrations of these substances were statistically significantly higher than the indices of the activity of PYaTd8.

**CONCLUSION.** Thus, all the studied compounds have the ability to suppress the growth of *E. coli* being

both collectively and freshly isolated from patients with various pathologies. The substances under the laboratory ciphers of PYaTd8 and PYaTs4 are the most active with respect to the strains. At the same time, the MIC<sub>50</sub> values of all compounds do not exceed 10–20 µg/ml, which makes them promising for further investigation of their *in vivo* activity.

#### Библиографический список

1. Решедько Г.К., Щебников А.Г., Морозов М.В., Решедько Л.А. *Escherichia coli* как возбудитель нозокомиальных инфекций в ОРИТ // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011. Т.13. №4. С. 314–321.
2. Garnica M., Maiolino A., Nucci M. Factors associated with bacteremia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in hematopoietic stem cell transplant recipients // Braz. J. Med. Biol. Res. 2009. Vol. 42(3). P. 289–93. DOI: 10.1590/S0100-879X2009000300010
3. Gikas A., Pediaditis J., Papadakis J.A., Starakis J., Levidiotou S., Nikolaides P., Kioumis G., Maltezos E., Lazanas M., Anevlavis E., Roubelaki M., Tselenitis Y. Prevalence study of hospital-acquired infections in 14 Greek hospitals: planning from the local to the national surveillance level // J. Hosp. Infect. 2002. Vol. 50. N 4. P. 269–275. DOI: 10.1053/jhin.2002.1181
4. Merchant S., Gast C., Nathwani D., Lee M., Quintana A., Ketter N., Friedland I., Ingham M. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. N 4. P. 717–733. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.04.001
5. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011. Т.13. №4. С. 294–303.
6. Reinert R.R., Low D.E., Rossi F., Zhang X., Wattal C., Dowzicky M.J. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia, Pacific Rim, Europa and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline // J. Antimicrob. Chemother. 2007. Vol. 60. P. 1018–1029. DOI: 10.1093/jac/dkm310
7. Van der Kooi T.I., Manniën J., Wille J.C., van Benthem B.H. Prevalence of nosocomial infections in The Netherlands, 2007–2008: results of the first four national studies // J. Hosp. Infect. 2010. Vol. 75. №3. P. 168–172. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.11.020
8. Senbayrak S., Inan A., Cevan S., Ozaydin A., Cobanoglu N., Ozyurek S., Aksaray S. Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey // J. Inf. Dev. Coun. 2014. Vol. 8. №5. P. 597–604. DOI: 10.3855/jidc.4277
9. Рябкова Е.Л., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Щебников А.Г., Решедько Г.К. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2009. Т. 11. №2. С. 161–169.
10. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склепенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014 // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2017. Т. 19. №1. С. 48–56.
11. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сидоренко С.В., Эйдельштейн М.В., Склепенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Гостев В.В., Лазарева И.В., Калиногорская О.С., Волкова М.О., Дехнич А.В. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефталорину в Российской Федерации // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2015. Т. 17. №3. С. 217–226.
12. Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложнённых интраабдоминальных инфекций в России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2015. Т. 17. №3. С. 227–234.
13. Arslan H., Azap O.K., Ergonul O., Timurkaynak F., Urinary Tract Infection Study G. Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 56. N. 5. P. 914–918. DOI: 10.1093/jac/dki344
14. Chérif T., Saidani M., Decré D., Boutiba-Ben Boubaker I., Arlet G. Cooccurrence of Multiple AmpC β-Lactamases in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* in Tunisia // Antimicrob. Agents Chemother. 2015. Vol. 60. No. 1. P. 44–51. DOI: 10.1128/AAC.00828-15
15. Gupta K., Sahm D.F., Mayfield D., Stamm W.E. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis // Clin. Infect. Dis. 2001. Vol. 33. Is. 1. P. 89–94. DOI: 10.1086/320880
16. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C., Jones M.E., Sahm D.F. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States // Antimicrob. Agents. Chemother. 2002. Vol. 46. No. 8. P. 2540–2545. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2540-2545.2002
17. Lockhart S.R., Abramson M.A., Beekman S.E., Gallagher G., Riedel S., Diekema D.J., Quinn J.P., Doern G.V.

- Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004 // J. Clin. Microbiol. 2007. Vol. 45. Is. 10. P. 3352–3359. DOI: 10.1128/JCM.01284-07
18. Luzzaro F., Gesu G., Endimiani A., Ortisi G., Malandrin S., Pagani L., Rossolini G.M. Performance in detection and reporting beta-lactam resistance phenotypes in Enterobacteriaceae: a nationwide proficiency study in Italian laboratories // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2006. Vol. 55. No. 4. P. 311–318. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.01.017
19. Luzzaro F., Ortisi G., Larosa M., Drago M., Brigante G., Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol. 69. No. 4. P. 363–369. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.016
20. Neuchauder M.M., Weinstein R.A., Rydman R., Danziger L.H., Karam G., Quinn J.P. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units // J. Americ. Med. Association. 2003. No. 289. Is. 7. P. 885–888. DOI: 10.1001/jama.289.7.885
21. Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Эйдельштейн И.А., Ахметова Л.И., Бабкин П.А., Гугуцидзе Е.Н., Ильина В.Н., Коган М.И., Копылов В.В., Малев И.В., Петров С.Б., Рафальская Л.В., Фурлетеева Н.М. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II // Урология. 2004. № 2. С. 13–17.
22. Скепьян Е.Н., Василевский И.В., Топтун П.Д. Анализ спектра возбудителей инфекций мочевыводящих путей и характеристика их чувствительности к противомикробным лекарственным средствам у детей на амбулаторном этапе // Медицинская панорама. 2013. № 8. С. 35–38.
23. Палагин И.С., Никифоровская Е.Н. Взгляд на применение цефтибутина в терапии внебольничных инфекций мочевых путей в России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2015. Т.17. №4. С. 286–290.
24. Будник Т.В. Антибиотикорезистентность в контексте инфекции мочевыводящих путей. URL: <http://www.olfa.ua/post/antibiotikorezistentnost-v-kontekste-infekcii-mochevyvodyashih-putej-br-t-v-budnik> (дата обращения 16.11.2016)
25. Reporting protocol: The European Antibiotic Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2013. Version 3. 43 p.
26. Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный доклад по эпиднадзору 2014: доклад ВОЗ, 2014. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1) (дата обращения: 12.12.2014).
27. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics: публикация ВОЗ, февраль 2017. URL: [http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO) (дата обращения: 15.07.2017).
28. Кодониди И.П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазиона-4 // Фармация. 2010. № 1. С. 36–40.
29. Лужнова С.А., Воронков А.В., Габитова Н.М., Суда Билльель. Поиск эффективных синтетических соединений с высокой антимикробной активностью. В сборнике: Фармацевтические науки: от теории к практике // Заочная научно-практическая конференция с международным участием. Астрахань: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2016. С. 60–61.
30. Методические рекомендации «Методы бактериологического исследования в клинической микробиологии», 1983. URL: [www.libussr.ru/doc\\_ussr/usr\\_11426.htm](http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_11426.htm) (дата обращения: 12.03.2014).
31. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1 / Под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. С. 509–521.
32. Семина Н.А., Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудинина С.А., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Эндельштейн М.В., Ведьмина Е.А., Столярова Л.Г., Власова И.В., Середа З.С. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2. 1890-04. Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. 2004. 91 с.

#### References

1. Reshedko GK, Tschebnikov AG, Morozov MV, Reshedko LA. Escherichia coli kak vozбудitel' nozokomial'nyh infekcij v ORIT [Escherichia coli as a Nosocomial Pathogen in ICUs]. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2011;13(4):314–21. Russian.
2. Garnica M, Maiolino A, Nucci M. Factors associated with bacteremia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in hematopoietic stem cell transplant recipients. Braz. J. Med. Biol. Res. 2009 Mar;42(3):289–93. DOI: 10.1590/S0100-879X2009000300010
3. Gikas A, Pediaditis J, Papadakis JA, Starakis J, Levidiotou S, Nikolaides P, Kioumis G, Maltezos E, Lazanas M, Anevlavis E, Roubelaki M, Tselentis Y. Prevalence study of hospital-acquired infections in 14 Greek hospitals: planning from the local to the national surveillance level. J. Hosp. Infect. 2002 Apr;50(4):269–75. DOI: 10.1053/jhin.2002.1181
4. Merchant S, Gast C, Nathwani D, Lee M, Quintana A, Ketter N, Friedland I, Ingham M. Hospital resource utilization with doripenem versus imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. Clin. Ther. 2008 Apr;30(4):717–33. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.04.001

5. Rudnov VA, Belsky DV, Dekhnich AV. Infekcii v ORIT Rossii: rezul'taty nacional'nogo mnogocentrovogo issledovaniya [Infections in Russian ICUs: Results of the Nationwide Multicenter Study]. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2011;13(4):294–303. Russian.
6. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia, Pacific Rim, Europa and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. J. Antimicrob. Chemother. 2007;60:1018–29. DOI:10.1093/jac/dkm310
7. Van der Kooi TI, Manniën J, Wille JC, van Benthem BH. Prevalence of nosocomial infections in The Netherlands, 2007–2008: results of the first four national studies. J. Hosp. Infect. 2010;75(3):168–72. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.11.020
8. Senbayrak S, Inan A, Cevan S, Ozaydin A, Cobanoglu N, Ozyurek S, Aksaray S. Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. J. Inf. Dev. Coun. 2014;8(5):597–604. DOI: 10.3855/jidc.4277
9. Ryabkova EL, Ivanchik NV, Sukhorukova MV, Schebnikov AG, Reshedko GK. Rezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Escherichia coli v stacionarah Rossii [Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strains of Escherichia coli in Russian Hospitals]. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2009;11(2):161–9. Russian.
10. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, Ivanchik NV, Mikotina AV, Dekhnich AV, Kozlov RS. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nyh shtammov Enterobacteriaceae v stacionarah Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON» 2013–2014 [Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON” 2013–2014]. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017;19(1):48–56. Russian.
11. Kozlov RS, Sukhorukova MV, Sidorenko SV, Edelstein MV, Skleenova E.Yu., Ivanchik NV, Mikotina AV, Gostev VV, Lazareva IV, Kalinogorskaya OS, Volkova MO, Dekhnich AV. CHuvstvitel'nost' osnovnyh vozbuditelej bakterial'nyh infekcij k ceftarolinu v Rossiskoj Federacii [In vitro Ceftaroline Activity against Major Bacterial Pathogens n Russia: Results of Multicenter Study]. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2015;17(3):217–26. Russian.
12. Kozlov RS, Golub AV, Dekhnich AV, Sukhorukova MV. Antibiotikorezistentnost' gramotricatel'nyh vozbuditelej oslozhnennyh intraabdominal'nyh infekcij v Rossii [Antimicrobial Resistance of Gram-negative Microorganisms Causing Complicated Intra-abdominal Infections in Russia]. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2015;17(3):227–34. Russian.
13. Arslan H, Azap OK, Ergonul O, Timurkaynak F. Urinary Tract Infection Study G. Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J. Antimicrob. Chemother. 2005 Nov;56(5):914–8. DOI: 10.1093/jac/dki344
14. Chérif T, Saidani M, Decré D, Boutiba-Ben Boubaker I, Arlet G. Cooccurrence of Multiple AmpC β-Lactamases in Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Proteus mirabilis in Tunisia. Antimicrob. Agents Chemother. 2015 Oct 12;60(1):44–51. DOI: 10.1128/AAC.00828-15
15. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. Clin. Infect. Dis. 2001 Jul;33(1):89–94. DOI: 10.1086/320880
16. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of Escherichia coli from female outpatients in the United States. Antimicrob. Agents. Chemother. 2002 Aug;46(8):2540–5. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2540–2545.2002
17. Lockhart SR, Abramson MA, Beekman SE, Gallagher G, Riedel S, Diekema DJ, Quinn JP, Doern GV. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. J. Clin. Microbiol. 2007;45(10):3352–9. DOI: 10.1128/JCM.01284-07
18. Luzzaro F, Gesu G, Endimiani A, Ortisi G, Malandrin S, Pagani L, Rossolini GM. Performance in detection and reporting beta-lactam resistance phenotypes in Enterobacteriaceae: a nationwide proficiency study in Italian laboratories. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2006 Aug;55(4):311–8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.01.017
19. Luzzaro F, Ortisi G, Larosa M, Drago M, Brigante G, Gesu G. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2011 Apr;69(4):363–9. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.016
20. Neuchouser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. J. Americ. Med. Association. 2003;289(7):885–8. DOI: 10.1001/jama.289.7.885
21. Rafal'skij VV, Strachunskij LS, Krechikova OI, Ejdel'shtejn IA, Ahmetova LI, Babkin PA, Gugueidze EN, Il'ina VN, Kogan MI, Kopylov VV, Malev IV, Petrov SB, Rafal'skaya LV, Furletova NM. Rezistentnost' vozbuditelej ambulatornyh infekcij mochevyvodyashchih putej po dannym mnogocentrovyh mikrobiologicheskikh issledovanij UTIAP-I i UTIAP-II [Resistance of pathogens of outpatient urinary tract infections according to multicenter microbiological studies of UTIAP-I and UTIAP-II]. Urologija. 2004;2:13–7. Russian.
22. Skepyan EN, Vasilevski IV, Toptun PD. Analiz spektra vozbuditelej infekcij mochevyvodyashchih putej i harakteristika ih chuvstvitel'nosti k protivomikrobnym lekarstvennym sredstvam u detej na ambulatornom etape [Anal-

- ysis of the spectrum of infections of the urinary tract and the characteristic their sensitivity to antimicrobial drugs the children's outpatient]. Medicinskaya panorama. 2013;8:35–8. Russian.
23. Palagin IS, Nikiforovskaya EN. Vzglyad na primenie ceftibutena v terapii vnebol' nichnyh infekcij mochevyh putej v Rossii [Ceftibuten in the Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Russia]. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2015;17(4):286–90. Russian.
24. Budnik TV. Antibiotikorezistentnost' v kontekste infekcii mochevyvodyashchih putej [Antibiotic resistance in the context of a urinary tract infection]. [Internet]. [cited 2016 Nov 16]. Available from: <http://www.olfa.ua/post/antibiotikorezistentnost-v-kontekste-infekcii-mochevyvodyashchih-putej-br-t-v-budnik>. Russian.
25. Reporting protocol: The European Antibiotic Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2013. Version 3. 43 p.
26. Ustojchivost' k protivomikrobnym preparatam: global'nyj doklad po epidnadzoru 2014: doklad VOZ, 2014 [Antimicrobial resistance: the global surveillance report 2014: WHO report, 2014]. [Internet]. [cited 2014 Dec 12] Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1). Russian.
27. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. [Internet]. WHO publication, February 2017 [cited 2017 Jul 15] Available from: [http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO).
28. Kodonidi IP. Molekulyarnoe konstruirovaniye N-zameshchennyh proizvodnyh 1,3-diazinona-4 [Molecular design of n-substituted 1,3-diazinone-4 derivatives]. Pharmacy. 2010;1:36–40. Russian.
29. Luzhnova SA, Voronkov AV, Gabitova NM, Suda Billel'. Poisk effektivnyh sinteticheskikh soedinenij s vysokoj antimikrobnoj aktivnost'yu [Search for effective synthetic compounds with high antimicrobial activity]. V sbornike: Farmacevticheskie nauki: ot teorii k praktike. Zaochnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem. Astrahan': FGBOU VO «Astrahanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet» Minzdrava Rossii, 2016;60–1. Russian.
30. Metodicheskie rekomendacii «Metody bakteriologicheskogo issledovaniya v klinicheskoy mikrobiologii» [Methodical recommendations “Methods of bacteriological research in clinical microbiology”]. [Internet]. 1983 [cited 2014 Mar 12]. Available from: [www.libussr.ru/doc\\_usr/usr\\_11426.htm](http://www.libussr.ru/doc_usr/usr_11426.htm). Russian.
31. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv [Guidelines for preclinical drug research]. Mironov AN, editor. Moscow: Grif i K, 2012. P. 509–21. Russian.
32. Semina NA, Sidorenko SV, Rezvan SP, Grudinina SA, Strachunskij LS, Stecyuk OU, Kozlov RS, Endel'shtejn MV, Ved'mina EA, Stolyarova LG, Vlasova IV, Sereda ZS. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs.]. Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2. 1890-04. Federal'nyj centr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii. 2004. 91 p. Russian.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Лужнова Светлана Алексеевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательского института по изучению лепры» Минздрава России. Область научных интересов: поиск и разработка субстанций синтетического, растительного, животного, минерального происхождения, обладающих антибактериальной активностью; поиск корректоров дапсон-индукционных нарушений, оптимизация схем противолепрозной терапии. E-mail: [s.luzhnova@yandex.ru](mailto:s.luzhnova@yandex.ru)

**Воронков Андрей Владиславович** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротективной активностью; разработка путей фармакологической коррекции состояний, возникающих у лиц, испытывающих постоянное экстремальное физическое и психоэмоциональное напряжение, в том числе в спорте высоких достижений; правовые аспекты спортивной медицины; инновационные подходы в сфере постдипломного образования специалистов. E-mail: [prohor.77@mail.ru](mailto:prohor.77@mail.ru)

**Luzhnova Svetlana Alekseevna** – PhD (Biology), senior science master of FSBI “Research Institute for the Study of Leprosy”. Research interests: search and development of substances of synthetic, vegetable, animal, mineral origin, possessing antibacterial activity; search for correctors for dapson-induced disorders, optimization of anti-leprosy therapy. E-mail: [s.luzhnova@yandex.ru](mailto:s.luzhnova@yandex.ru)

**Voronkov Andrey Vladislavovich** – PhD (Medicine), docent, head of the Department of pharmacology with a course of clinical pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: search for substances with endothelioprotective activity; development of ways of pharmacological correction of conditions arising in individuals experiencing constant extreme physical and psychoemotional stress, including sports of high achievements; legal aspects of sports medicine; innovative approaches in the sphere of postgraduate education specialists. E-mail: [prohor.77@mail.ru](mailto:prohor.77@mail.ru)

**Кодониди Иван Панайотович** – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: молекулярное конструирование биологически активных соединений в ряду производных 4-оксопиримидина и хинализона-4, целенаправленный синтез наиболее перспективных соединений, обладающих противовоспалительной, антигипоксической, церебропротекторной активностью, а также влиянием на центральную нервную систему. E-mail: kodonidiip@mail.ru

**Габитова Нармина Муталлимага-кызы** – младший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательского института по изучению лепры» Минздрава России. Область научных интересов: поиск и разработка субстанций синтетического, растительного, животного, минерального происхождения, обладающих антибактериальной активностью; микробиологический мониторинг антибактериальной активности лекарственных препаратов, разрабатываемых субстанций. E-mail: narmina85@inbox.ru

**Биллель Суда** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих антибактериальной активностью; изучение острой и хронической токсичности соединений. E-mail: prochor.77@mail.ru

Поступила в редакцию: 28.11.2017

Принята к печати: 15.01.2018

**Kodonidi Ivan Panayotovich** – PhD (Pharmacy), Professor of the Department of Organic Chemistry, Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University. Research interests: molecular design of biologically active compounds in the series of 4-oxopyrimidine and chinalazone-4 derivatives, a purposeful synthesis of the most promising compounds with anti-inflammatory, antihypoxic, cerebroprotective activity, and also influence on the central nervous system. E-mail: kodonidiip@mail.ru

**Gabitova Namina Mutallimaga** – junior research fellow of FSBI “Research Institute for the Study of Leprosy”, Ministry of Health of Russia. Research interests: search and development of substances of synthetic, vegetable, animal, mineral origin, possessing antibacterial activity; microbiological monitoring of antibacterial activity of drugs, substances being developed. E-mail: narmina85@inbox.ru

**Billel Suda** – Postgraduate Student, Department of Pharmacology with a course of clinical pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Research interests: search for substances having antibacterial activity; study of acute and chronic toxicity of compounds. E-mail: prochor.77@mail.ru

---

Received: 28.11.2017

Accepted for publication: 15.01.2018

---