

УДК 579:57.044

**В. Б. Настенко<sup>1</sup>, Ю. В. Короткий<sup>2</sup>, О. А. Смертенко<sup>2</sup>,  
Н. О. Осипчук<sup>1</sup>, В. П. Ширококов<sup>1</sup>, А. П. Чоботар<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,  
бульвар Т. Шевченка, 13, 01004, Київ, Україна;

<sup>2</sup>Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, 02660, Київ, Україна,  
e-mail: encelad1991@gmail.com

## **ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ СОЛЕЙ АЛКІЛ (R-АРИЛ) ОКСИДИАЛКІЛ АМОНІЮ ЩОДО РЕФЕРЕНТНИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ**

**Мета роботи:** визначення антимікробних властивостей солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію щодо референтних штамів мікроорганізмів. **Методи.** Об'єктом дослідження були 52 сполуки похідних алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію, які були синтезовані в Інституті органічної хімії НАН України. Як тест-мікроорганізми використовували *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 10231. Визначення протимікробної дії даних сполук проводилось у 2 етапи: 1-ший – скринінг методом дифузії в живильне середовище; 2-й – визначення мінімальної інгібувальної та бактеріцидної концентрації (МІК та МБК) мікрометодом серійних розведень. **Результати.** В результаті проведеного скринінгу було встановлено, що антифунгальний та антистафілококовий ефект наявний у 45-ти препаратів з 52-х, з них 10 сполук спричинили появу зон затримки росту діаметром 15–19 мм. Усі досліджувані речовини виявилися неієвими щодо грамнегативних бактерій. Посилаючись на результати скринінгу, визначено показники МІК та МБК. Антимікотичну дію флуконазолу, що слугував препаратом порівняння, перевершило 26 досліджуваних солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію. Також сполуки проявили виражену антибактеріальну дію щодо референтного штаму *S. aureus*. Найефективнішими щодо цих мікроорганізмів були сполуки Кс22, Кс1 та Кс3, їхні антимікробні властивості були вищими чи відповідали показникам ампіциліну (МІК –  $1,62 \pm 0,33$  мкг/мл, а МБК –  $2,60 \pm 0,65$  мкг/мл). З усіх активних 45 сполук 25 проявили протимікробний ефект на рівні антибіотиків порівняння, тобто їхня МІК не перевищувала значення 7,81 мкг/мл. **Висновки.** На основі отриманих результатів відібрано по 10 найбільш ефективних сполук для подальшого дослідження антимікробних властивостей солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію на клінічних ізолятах в умовах *in vitro*.

**Ключові слова:** антимікробні препарати, арил ациклічні аміноспирти, метод дифузії в живильне середовище, метод серійних розведень, мінімальна інгібувальна концентрація.



У 1945 році, в інтерв'ю для видання *The New York Times*, англійський бактеріолог Александр Флемінг спрогнозував, що надмірне використання пеніциліну може призвести до появи резистентних штамів бактерій. Справдження цього прогнозу спостерігалось наступні 10 років після введення препарату [14].

Мікробна резистентність до антибіотиків стала серйозною проблемою в боротьбі зі збудниками різних інфекційних захворювань [11]. Останнім часом все частіше виділяють мультирезистентні штами *Pseudomonas aeruginosa*, що є збудником гнійно-запальних, внутрішньолікарняних та постопераційних інфекцій. *Escherichia coli*, що відноситься до збудників опортуністичних та внутрішньолікарняних захворювань, почала проявляти стійкість до цефалоспоринів та фторхінолонів III-го покоління – основних антибіотиків широкого спектру дії [2]. Відсоткове представлення метицилін-резистентних штамів стафілококів (MRSA) уже давно переважає кількість штамів, що чутливі до пеніцилінів та інших бета-лактамних антибіотиків, хоча саме проти цих збудників пеніцилін вважався «панасеєю» у період відкриття [6]. Ймовірність летальності від MRSA на 64% вища, ніж від звичайного *Staphylococcus aureus*. На засіданні ВООЗ в 2015 році було озвучено сумне передбачення, що за умов сучасного розвитку резистентності мікроорганізмів до відомих антимікробних засобів, світу загрожує постантибіотична ера [2].

Одним із можливих варіантів боротьби з розвитком резистентності у бактерій є пошук та введення нових класів речовин з вираженою протимікробною дією [2]. Прикладом таких сполук можуть слугувати аміноспирти, похідні яких проявляють виражену протимікробну та антифунгальну активність [4, 9, 10]. Опираючись на літературні дані, доведено, що речовини даної групи порушують синтез та цілісність клітинної стінки, як у грибів, так і у бактерій [4, 12]. Метою нашої роботи було визначення антимікробних властивостей солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію щодо референтних штамів мікроорганізмів.

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були 52 сполуки похідних алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію, які були синтезовані в Інституті органічної хімії НАН України.

У роботі використовували референтні штами різних груп мікроорганізмів, а саме: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (грампозитивні бактерії), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (грамнегативні бактерії) та *Candida albicans* ATCC 10231 (дріжджоподібні гриби).

Визначення протимікробної дії даних сполук проводилося у 2 етапи: на першому проводився скринінг методом дифузії в агар, а саме методом «колодязів» [13]; на другому визначалися мінімальна інгібувальна та мінімальна бактерицидна концентрації (МІК та МБК) мікрометодом серійних розведень у рідкому живильному середовищі [6, 7].

Для проведення скринінгу використовувалося середовище Мюллера-Хінтона (для бактерій) та середовище Сабуро (для кандид) [5, 7]. Інокулят бактерій вміщував  $1,5 \times 10^8$  КУО/мл, а кандид –  $1,5 \times 10^6$  КУО/мл. Препарати вносили у лунки діаметром 6 мм, у кількості 20 мкл в лунку, інкубували 24 год



за температури 37 °С (бактерії) та 48 год при 27 °С (дріжджоподібні гриби) [1, 7]. Оцінку антибактеріальної активності сполук визначали за розміром зони затримки росту (у мм) [3].

Другий етап полягав у дослідженні МІК та МБК і вважався основною частиною дослідження. Вибірка препаратів ґрунтувалася на результатах скринінгу методом дифузії в агар. Препаратами порівняння були відомі антимікробні засоби: дослідження протибактеріальної дії – тетрациклін, ампіцилін та цефазолін; визначення протигрибової дії – флуконазол.

Мікрометод серійних розведень полягає в тому, що титрування сполук проводиться у стерильних полістиролових планшетах за менших об'ємів препаратів та живильного середовища, що використовуються у дослідженні (для прокаріотів використовували бульйон Мюллера-Хінтона [6], а для грибів – бульйон Сабуро [5]). У кожен лунку планшета (96 лунок), крім контролю середовища, в об'ємі 150 мкл вносилися суспензії клітин мікроорганізмів у рідкому живильному середовищі у кількості  $1 \times 10^6$  КУО/мл (для бактерій) [6, 7] та  $1 \times 10^3$  КУО/мл (для кандид) [5]. Препарати вводили у тій же кількості у першу лунку, з подальшим титруванням. Далі планшети інкубувалися за тих же температурних умов, що і в попередній методиці. Через добу визначалися показники МІК та МБК. Контроль МБК проводився прямим висівом 10 мкл вмісту лунки на чашку з МПА (для бактерій) [6] та Сабуро (для мікроскопічних грибів). Усі досліди проводилися у 3-х кратному повторі.

### Результати та їх обговорення

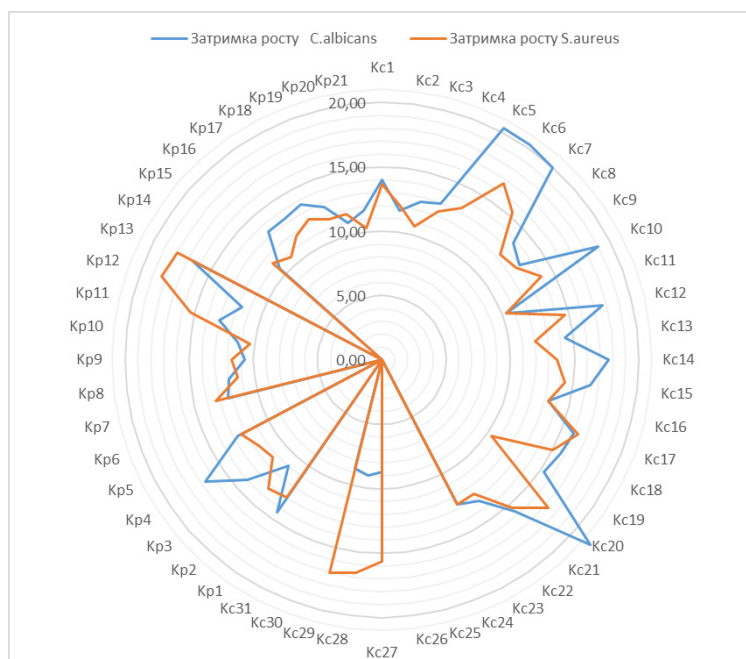
В результаті проведеного скринінгу було встановлено, що антифунгальний ефект наявний у 45 препаратів з 52, з них 10 сполук (Кс19, Кс18, Кс21, Кс17, Кс15, Кр13, Кр4, Кс12, Кс14) спричинили появу зон затримки росту діаметром 15–19 мм. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* проявили високу чутливість до 4-х досліджуваних сполук – діаметр зони затримки росту за дії Кс20 становив  $21,67 \pm 1,86$  мм, Кс6 –  $20,33 \pm 0,67$  мм, Кс5 –  $20,33 \pm 1,20$  мм, Кс7 –  $20,00 \pm 1,15$  мм.

Серед представників бактерій лише золотистий стафілокок виявився чутливим до сполук, що вивчалися. Антистафілококову дію виявили, як і у дослідженні з грибами 45 сполук, з яких 12 спричинили появу зон діаметром 15 і більше мм. Найефективнішими серед усіх виявилися речовини Кр12 ( $18,33 \pm 0,33$  мм), Кр13 ( $18,00 \pm 0,58$  мм), Кс20 ( $17,33 \pm 0,88$  мм), Кс29 ( $17,00 \pm 1,00$  мм), Кс6 ( $16,67 \pm 0,88$  мм).

Препарати Кс24, Кс25, Кс26, Кс30, Кс31, Кр6 та Кр14 не виявили жодного пригнічувального ефекту на *S. albicans* та *S. aureus* (рис. 1). Такий же результат виявили на етапі проведення скринінгу: усі досліджувані солі алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію виявилися неідеальними щодо референтних штамів грамнегативних бактерій.

Результати другої частини дослідження дозволили визначити показники МІК та МБК. МІК за дії флуконазолу становила  $10,42 \pm 2,61$  мкг/мл, а МБК –  $20,96 \pm 5,51$  мкг/мл. Порівняно з даним препаратом, МІК 26-ти досліджуваних солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію дорівнювала або була нижчою від пригнічувальної концентрації флуконазолу.





**Рис. 1. Антимікробна дія солей алкіл (R-арил) оксидалкіл амонію щодо референтних штамів у твердому живильному середовищі (метод «колодязів»)**

**Fig. 1. Antimicrobial action of alkyl (R-aryl) oxy alkyl ammonium salts relative to reference strains in a solid nourishing medium («wells» method)**

Найбільш дієвими серед досліджуваних речовин були Kс15 (МІК –  $1,30 \pm 0,33$ , а МБК –  $2,60 \pm 0,65$  мкг/мл) та Kс2 (МІК –  $1,62 \pm 0,33$  мкг/мл, МБК –  $2,60 \pm 0,65$ ). Загалом 15 сполук мали МІК, яка не перевищила значення 5 мкг/мл, ще 11 у діапазоні 5–10 мкг/мл (табл. 1). В результаті перелік 10-ти найбільш ефективних протикандидозних речовин представлено списком: Kс2, Kс3, Kс14, Kс15, Kс16, Kс22, Kр4, Kр8, Kр18, Kр19 (табл. 2).

Ампіцилін, серед усіх препаратів порівняння, виявив найвищу антистафілокову активність (МІК –  $1,62 \pm 0,33$  мкг/мл, а МБК –  $2,60 \pm 0,65$  мкг/мл). МІК та МБК тетрацикліну знаходилися в діапазоні  $3,25 \pm 0,65$  мкг/мл, що, приблизно, в два рази краще, ніж у цефазоліну –  $6,51 \pm 1,30$  мкг/мл. Арил ациклічні аміноспирти виявили виражену антибактеріальну дію щодо референтного штаму *S. aureus*. Найефективнішими щодо цих мікроорганізмів були сполуки Kс22 (МІК –  $1,30 \pm 0,33$  мкг/мл, МБК –  $2,27 \pm 0,86$ ), Kс1 (МІК –  $1,62 \pm 0,33$  мкг/мл, МБК –  $2,60 \pm 0,65$ ) та Kс3 (МІК –  $1,62 \pm 0,33$  мкг/мл, МБК –  $3,90 \pm 0,00$ ), що означає, що їхні антимікробні властивості були вищими чи відповідали показникам ампіциліну. З усіх досліджуваних 45 сполук 25 виявили протимікробний ефект на рівні антибіотиків порівняння, тобто МІК не перевищувала значення 7,81 мкг/мл (табл. 1). На основі цієї частини дослідження відібрано 10 речовин, що показали найвищий пригнічувальний ефект на золотистий стафілокок, а саме: Kс1, Kс2, Kс3, Kс4, Kс15, Kс22, Kр10, Kр16, Kр18, Kр19 (табл. 2).

Таблиця 1

Розподіл солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію за значеннями МІК та МБК щодо референтних штамів

Table 1

Division of alkyl (R-aryl) oxy dialkyl ammonium salts towards the reference strains

Мікроорганізми		Концентрація (мкг/мл)								
		0,97	1,95	3,9	7,81	15,63	31,25	62,5	125	250
<i>S.aureus</i>	МІК	2	5	6	12	14	4	2	-	-
	МБК	1	2	7	11	12	7	3	2	-
<i>C.albicans</i>	МІК	1	2	12	11	9	6	3	-	1
	МБК	1	1	7	8	7	11	7	1	1

Для подальшого дослідження антимікотичного ефекту відібрано Кс2, Кс3, Кс14, Кс15, Кс16, Кс22, Кр4, Кр8, Кр18, Кр19. Для вивчення антибактеріальних властивостей – Кс1, Кс2, Кс3, Кс4, Кс15, Кс22, Кр10, Кр16, Кр18, Кр19. Варто зазначити, що сполуки Кс2, Кс3, Кс15, Кс22, Кр18, Кр19 були високоефективними щодо обох груп мікроорганізмів.

Таблиця 2

Значення МІК та МБК найбільш ефективних солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію та препаратів порівняння щодо референтних штамів (мкг/мл)

Table 2

MICs and MBCs of the most effective compounds among the alkyl (R-aryl) oxy dialkyl ammonium salts and comparator products for the reference strains (µg/ml)

<i>S.aureus</i>			<i>C.albicans</i>		
Сполука	МІК	МБК	Сполука	МІК	МБК
Кс2	2,27±0,86	3,90±0,00	Кс2	1,62±0,33	2,60±0,65
Кс3	1,62±0,33	3,90±0,00	Кс3	3,25±0,65	3,90±0,00
Кс22	1,30±0,33	2,27±0,86	Кс22	2,27±0,86	3,25±0,65
Кр18	2,60±0,65	3,25±0,65	Кр18	2,92±0,98	3,25±0,65
Кр19	3,25±0,65	3,90±0,00	Кр19	3,25±0,65	3,25±0,65
Кс15	2,60±0,65	2,60±0,65	Кс15	1,30±0,33	1,95±0,98
Кс1	1,62±0,33	2,60±0,65	Кс14	2,92±0,98	4,55±1,72
Кс4	3,25±0,65	3,90±0,00	Кр4	2,60±0,65	3,90±0,00
Кр10	3,90±0,00	5,20±1,30	Кр8	2,92±0,98	3,25±0,65
Кр16	3,25±0,65	3,25±0,65	Кр20	2,27±0,86	2,60±0,65
Тетрациклін	3,25±0,65	3,25±0,65	Флуконазол	10,42±2,61	20,96±5,51
Ампіцилін	1,62±0,33	2,60±0,65			
Цефазолін	6,51±1,30	6,51±1,30			





Отже, в результаті проведеного скринінгу антимікробних властивостей солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію, методом дифузії в агар, встановлено, що 45 досліджуваних сполук проявляють антимікробний ефект щодо референтних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Candida albicans* ATCC 10231. Дослідження МІК та МБК даних речовин відносно тест мікроорганізмів, доводять, що арил ациклічні аміноспирти мають високу пригнічувальну дію. Антистафілококовий ефект більшості сполук визначався на рівні антибіотиків порівняння, тобто МІК не перевищувала значення 7,81 мкг/мл. Пригнічувальна концентрація Кс22 була вищою, ніж в усіх використаних антимікробних препаратів, і становила  $1,30 \pm 0,33$  мкг/мл. Антифунгальний ефект флуконазолу, який було використано для порівняння протигрибкової дії, солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію, становив  $10,42 \pm 2,61$  мкг/мл. З 45 сполук, які обрані в результаті скринінгу, 26 речовин виявили подібний або кращий пригнічувальний ефект відносно дріжджеподібних грибів. На основі отриманих результатів відібрано по 10 найбільш ефективних сполук, що діяли на певну групу тест-мікроорганізмів для подальшого дослідження антимікробних властивостей солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію на клінічних ізолятах в умовах *in vitro*.

**В. Б. Настенко<sup>1</sup>, Ю. В. Короткий<sup>2</sup>, Е. А. Смертенко<sup>2</sup>,  
Н. А. Осипчук<sup>1</sup>, В. П. Широбоков<sup>1</sup>, А. П. Чоботар<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Национальний медичинський університет імені А.А. Богомольця,  
бульвар Т. Шевченка, 13, 01004, Київ, Україна;

<sup>2</sup>Інститут органічної хімії НАН України, ул. Мурманская 5, 02660, Київ,  
Україна, e-mail: encelad1991@gmail.com

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ СОЛЕЙ АЛКИЛ (R-АРИЛ) ОКСИДИАЛКИЛ АММОНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО РЕФЕРЕНТНЫХ ШТАМОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

### Реферат

**Цель работы:** определение антимикробных свойств солей алкил (R-арил) оксидиалкил аммония относительно референтных штаммов микроорганизмов. **Методы.** Объектом исследования были 52 производных алкил (R-арил) оксидиалкил аммония, которые были синтезированы в Институте органической химии НАН Украины. В качестве тест-микроорганизмов использовали *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 10231. Определение противомикробного действия данных соединений проводилось в 2 этапа: 1-ый – скрининг методом диффузии в питательную среду; 2-й – определение минимальной ингибирующей и бактерицидной концентрации (МИК и МБК) микрометодом серийных разведений. **Результаты.** В результате проведенного скрининга было установлено, что антифунгальный и антистафилококковый эффект присутствует у 45 препаратов из 52, из них в присутствии 10 соединений образовывались зоны задержки роста диаметром 15–19 мм. Все исследуемые вещества оказались неэффективны в отношении грамотрицательных бактерий. На основании результатов скри-



нинга определялись показатели МИК и МБК. Противогрибковое действие флуконазола, который служил препаратом сравнения, превзошло 26 исследуемых солей алкил (R-арил) оксидиалкил аммония. Также соединения проявили выраженное антибактериальное действие в отношении референтного штамма *S. aureus*. Наиболее эффективными в отношении этих микроорганизмов были соединения Kc22, Kc1 и Kc3, их антимикробные свойства были выше или соответствовали показателям ампициллина (МИК –  $1,62 \pm 0,33$  мкг/мл, а МБК –  $2,60 \pm 0,65$  мкг/мл). Из всех активных 45 соединений 25 проявили противомикробный эффект на уровне антибиотиков сравнения, то есть их МИК не превышала значение 7,81 мкг/мл. **Выводы.** На основе полученных результатов отобрано по 10 наиболее эффективных соединений для дальнейшего исследования антимикробных свойств солей алкил (R-арил) оксидиалкил аммония на клинических изолятах в условиях *in vitro*.

**Ключевые слова:** антимикробные препараты, арил ациклические аминокислоты, метод диффузии в питательную среду, метод серийных разведений, минимальная ингибирующая концентрация.

V. B. Nastenکو<sup>1</sup>, Yu. V. Korotkiy<sup>2</sup>, O. A. Smertenko<sup>2</sup>,  
N. O. Osypchuk<sup>1</sup>, V. P. Shyrobokov<sup>1</sup>, A. P. Chobotar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University,  
13, Shevchenka boulevard, Kyiv, Ukraine, 01004,

<sup>2</sup>Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine, 12, Murmanska str., Kyiv, Ukraine,  
02660, e-mail: encelad1991@gmail.com

## STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ALKYL (R-ARYL) OXY DIALKYL AMMONIUM SALTS TOWARDS THE REFERENCE STRAINS OF MICROORGANISMS

### Summary

**Aim:** evaluation of the antimicrobial properties of alkyl (R-aryl) oxy dialkyl ammonium salts towards the reference strains of microorganisms. **Methods.** The objects of the study were 52 derivatives of alkyl (R-aryl) oxy dialkyl ammonium, synthesized at the Institute of Organic Chemistry of NAS of Ukraine. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 10231 were used as the test microorganisms. The determination of the antimicrobial activity of these compounds was conducted in 2 stages: the 1-st – screening by diffusion method in the nutrient medium; the 2nd – determination of the minimum inhibitory and bactericidal concentration (MIC and MBC) by the micro-method of serial dilutions. **Results.** As a result of the screening, it has been detected that antifungal and antistaphylococcal effect has been present in 45 among 52 studied, 10 compounds caused the appearance of growth inhibition zones with the diameter of 15–19 mm. All studied substances were not effective towards gram-negative bacteria. The MIC and MBC values were determined referring to the results of the screening. 26 investigated alkyl salts (R-aryl) oxy dialkyl ammonium surpassed antimycotic effect of fluconazole, serving as a reference preparation. Also, the compounds showed a pronounced antibacterial effect on the *S. aureus* reference strain. Kc22, Kc1



and Kc3 compounds were the most effective against these microorganisms, their antimicrobial properties were higher or consistent with ampicillin (MIC –  $1.62 \pm 0.33 \mu\text{g/ml}$ , and MBC –  $2.60 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ ). 25 compounds of all 45 studied showed antimicrobial effect at the level of reference product, that is, their MIC didn't exceed  $7.81 \mu\text{g/ml}$ . **Conclusions.** 10 most effective compounds selected on the basis of obtained results for further investigation of the antimicrobial properties of alkyl (R-aryl) oxy dialkyl ammonium salts on clinical isolates in vitro.

*Key words:* antimicrobial drugs, aryl acyclic aminoalcohols, diffusion method in the nutrient medium, serial dilutions method, minimum inhibitory concentration.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широбоков В. П., Смірнов В. В., Бірюкова С. В., Дяченко В. Ф., Кучма І. Ю., Марюшенко А. М., Ліпатникова К.І. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Методичні рекомендації – Київ, 2004. – 38 с.
2. Устойчивость к антибиотикам: Информационный бюллетень // Всемирная организация здоровья. Центр СМИ. – Женева. 2016 г.
3. Гоцуля Т. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Ачкасова О. М. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності серед галогенідів 1-алкіл-4-(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно-4н-1,2,4-тріазолу та їх диметильних аналогів // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С. 140–142.
4. Дронова М. Л., Войчук С. І., Вринчану Н. О. Антибактеріальна активність 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси]- 3-(п-бензил-4-метилпіперидиній)- 2-пропанолу хлориду // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – № 6 (41). – С. 92–97.
5. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
6. Настенко В. Б., Короткий Ю. В., Смертенко О. А. Антимікробні властивості похідних арил ациклічних аміноспиртів щодо метицилін-резистентних стафілококів // XV з'їзд Товариства мікробіологів України ім. С. М. Виноградського (Одеса, вересень, 2017 р.): тез. доп. – О., 2017. – 214 с.
7. Семіна Н. А. и др. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2004. – Том 6. – № 4. – С. 306–359.
8. Торопин В. Н., Бурмистров К. С., Сурмашева Е. В., Романенко Л.И. Изучение антимикробных свойств иммобилизованных волокнистых п,п-дихлорсульфонамидов // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2016. – № 4(4). – С. 48–52.
9. Angelina M. de Almeida, Thiago Nascimento, Bianca S. Ferreira, Pedro P. de Castro, Vânia L. Silva, Cláudio G. Diniz, Mireille Le Hyaric. Synthesis and antimicrobial activity of novel amphiphilic aromatic amino alcohols // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2013. – № 23. – P. 2883–2887.
10. Fernandes F. de Souza, L. S. da Silveira, Caneschi W., Lourenço M. C., Diniz C. G., de Oliveira P. F., Martins S. P., Pereira D. E., Tavares D. C., Le Hyaric M., de Almeida M. V., Couri M. R. Synthesis and evaluation of antibacterial and antitumor activities of new galactopyranosylated amino alcohols // European





Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – № 108. – P. 203–210.

11. *Gerald Dziekan, Itziar Larizgoitia Jauregui, Elizabeth Mathai*. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. – WHO, 2013. – P. 119.

12. *Kondoh, Inagaki Y., Fukuda H*. Piperazine propanol derivative as a novel antifungal targeting 1,3-beta-D-glucan synthase // *Biol. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 28, N 11. – P. 2138–2141

13. *Nastenko V. B., Voloshchuk O. M., Korotkij Yu.V.* Peculiarities of antimicrobial action of synthetic aromatic alcohols. // *Actual problems of microbiology and biotechnology: 2015, June 1-4.* – Odesa. 2015. – P. 44.

14. *Noah Rosenblatt-Farrell*. The Landscape of Antibiotic Resistance // *Environmental Health Perspectives.* – 2009. – V. 117, № 6. – P. 245–250.

### References

1. Volianskyi YuL, Hrytsenko IS, Shyrobokov VP, Smirnov VV, Biriukova SV, Diachenko VF, Kuchma IYu, Mariushenko AM, Lipatnykova KI. Vyvchennia spetsyfichnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv. *Metodychni rekomendatsii*, Kyiv, 2004:38.

2. Ustoichyvost k antibiotikam: Informatsyonyy buleten. Vsemirnaia orhanyzatsiia zdorovia. Tsentr SMY. Zheneva, 2016.

3. Hotsulia TS, Panasenko OI, Knysh YeH, Achkasova OM. Doslidzhennia antymikrobnoi ta protyhrybkovoi aktyvnosti sered halohenidiv 1-alkil-4-(5-nitrofuranyl)-metylenamino-4n-1,2,4-triazolu ta yikh dymetylnykh analogiv. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. 2011;(5):140-142.

4. Dronova ML, Voichuk SI, Vrynchanu NO. Antybakterialna aktyvnist 1-[4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl) fenoksy]- 3-(n-benzyl-4-metylpiperydyinii)-2-propanolu khlorydu. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*. 2015;(6):92-97.

5. Myronov AN. *Rukovodstvo po provedeniyu doklynnycheskykh issledovanyi lekarstvennykh sredstv*. Chast pervaia. M.: Hryf i K, 2012. 944.

6. Nastenko VB, Korotkyi YuV, Smertenko OA. Antymikrobni vlastyvoli pokhidnykh aryl atsyklichnykh aminospyrtiv shchodo metytsylin-rezystentnykh stafilokokiv. In: *Proceedings of XV zizd Tovarystva mikrobiolohiv Ukrainy im. S.M. Vynohradskoho*, Odesa. 2017: 214.

7. Semina NA i dr. *Opredelenie chuvstvitelnosti mikroorhanizmov k antimikrobnym preparatam*. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* 2004;(6(4)):306-359.

8. Toropin VN, Burmistrov KS, Surmasheva EV, Romanenko LY. Izuchenie antimikrobnykh svoistv immobilizovanykh voloknistykh n,n-dikhlorosulfonamidov. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016; (4(4)):48-52.

9. De Almeida AM, Nascimento T, Ferreira BS, de Castro PP, Silva VL, Diniz CG, Le Hyaric M. Synthesis and antimicrobial activity of novel amphiphilic aromatic amino alcohols. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013;(23):2883–2887.

10. Fernandes F de S, Fernandes TS, da Silveira LS, Caneschi W, Lourenço MC, Diniz CG, de Oliveira PF, Martins SP, Pereira DE, Tavares DC, Le Hyaric M, de Almeida MV, Couri MR. Synthesis and evaluation of antibacterial and antitumor activities of new galactopyranosylated amino alcohols. *European Journal*



of Medicinal Chemistry. 2015;(108):203-210.

11. Kondoh O, Inagaki Y, Fukuda H. Piperazine propanol derivative as a novel antifungal targeting 1,3-beta-D-glucan synthase. *Biol. Pharm. Bull.* 2005;(28(11)):2138–2141.

12. Dziekan G, Jauregui IL, Mathai E. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. WHO. 2013. 119.

13. Nastenکو VB, Voloshchuk OM, Korotkij YuV. Peculiarities of antimicrobial action of synthetic aromatic alcohols. In: Proceedings of the conference «Actual problems of microbiology and biotechnology», Odessa. 2015:44.

14. Noah Rosenblatt-Farrell. The Landscape of Antibiotic Resistance. *Environmental Health Perspectives.* 2009;(117(6)):245-250.

Стаття надійшла до редакції 12.12.2017 р.

