

ВИЗНАЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ДИМЕТИЛГІДРАЗОНІВ**А.В. Гуменна¹, В.В. Листван², В.М. Листван², Н.Д.Яковичук¹, О.О. Бліндер¹, Д.В. Ротар¹**¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна²Житомирський державний університет імені Івана Франка, м. Житомир, Україна

Ключові слова:
антимікробна активність,
антибактеріальні засоби,
диметилгідрозони.

Буковинський медичний
вісник. 2022. Т. 26, № 2 (102).
С. 17-20.

DOI: 10.24061/2413-
0737.XXVI.2.102.2022.3

E-mail:
anna_humenna@bsmu.edu.ua

Резюме. Сучасні методи лікування та профілактики інфекційних захворювань потребують використання антибіотиків та антисептиків. Надмірне та безконтрольне їх застосування призводить до селекції антибіотикостійких штамів мікроорганізмів, що диктує необхідність пошуку нових альтернативних антимікробних препаратів. Нами проведено пошук та дослідження антимікробної активності нових диметилгідрозонів. Вивчені нами сполуки показали значну антимікробну активність, особливо стосовно грампозитивних бактерій, *S.aureus* ATCC 25923, та нижчу антимікробну активність стосовно грамнегативних бактерій *E.coli* ATCC 25922, що свідчить про перспективність даних сполук і необхідність проведення поглибленого вивчення її антимікробної активності на більш широкому спектрі мікроорганізмів.

DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DIMETHYLHYDRAZONES**A.V. Humenna, V.V. Listvan, V.M. Listvan, N.D. Yakovychuk, O.O. Blinder, D.W. Rotar**

Key words: antimicrobial
activity, antibacterial agents,
dimethylhydrazones.

Bukovinian Medical Herald.
2022. V. 26, № 2 (102). P. 17-
20.

Resume. Modern methods of treatment and prevention of infectious diseases require the administration of antibiotics and antiseptics. Excessive and uncontrolled use leads to the selection of antibiotic-resistant strains of microorganisms, which dictates the need to find new alternative antimicrobial drugs. We searched for and studied the antimicrobial activity of new dimethylhydrazones. The compounds we studied showed significant antimicrobial activity, especially against gram-positive bacteria, *S.aureus* ATCC 25923 and lower antimicrobial activity against gram-negative bacteria, indicating the viability of these compounds and the need for more in-depth study of its antimicrobial activity on a wide range of microorganisms.

Вступ. Захворювання, які викликають хвороботворні бактерії, – найнебезпечніші, оскільки здатні не тільки впливати на якість життя людини, але і призводити до летальних наслідків [1]. Сучасні методи лікування та профілактики інфекційних захворювань потребують використання антибактеріальних та антисептичних препаратів. Надмірне та безконтрольне їх застосування призводить до селекції антибіотикостійких штамів мікроорганізмів, що диктує необхідність пошуку нових альтернативних антимікробних препаратів.

Хіміотерапевтичні засоби, які направлені на бактеріальну інфекцію, досягли високого рівня завдяки синтезу та дослідженню нових високо-ефективних антибактеріальних та антисептичних засобів [2, 3].

Мета дослідження - вивчення антимікробної активності нових диметилгідрозонів, як перспективних речовин для пошуку нових антимікробних та антисептичних засобів.

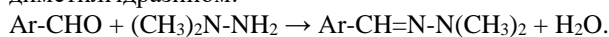
Матеріал і методи. Досліджено диметилгідрозони. Для вивчення їх антимікробної активності відібрано грампозитивні (*S.aureus* ATCC 25923) та

грамнегативні (*E.coli* ATCC 25922) бактерії. Експерименти для встановлення біологічної активності досліджуваних сполук проводились за допомогою мікрометоду двократних серійних розведень із використанням одноразових полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі в оптимальному рідкому поживному середовищі для вказаних тест-культур [4]. Згідно з Наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007р. готували вихідні мікробні суспензії тест-штамів за стандартом мутності 1×10^9 колонієутворюючих одиниць у мл (КУО/мл) [5,6]. У кожен лунку полістиролової планшети вносили по 0,05 мл робочої суспензії мікроорганізмів. Платиновим кошачком об'ємом 0,05 мл набиралася матричний розчин дослідної речовини, концентрація якого дорівнювала 1000 мкг/мл і вносилися в першу лунку. В інші лунки першого ряду вносили інші речовини таким самим чином. Послідовно переносили кошачки в наступні лунки, отримували розведення сполук від 500 мкг/мл до 0,015 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент на інших планшетах із наступною тест-культурою мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру термостата

Оригінальні дослідження

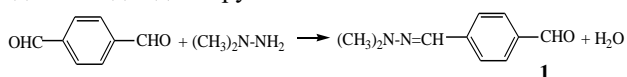
при температурі 37 °С, інкубували 24 год. Відсутність видимого росту в лунках із найменшою концентрацією відповідає мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) сполуки.

Досліджувані гідразони є продуктами реакції ароматичних та гетероциклічних альдегідів з 1,1-диметилгідрaziном:



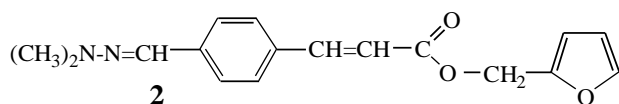
Більшість досліджених гідразонів (**1-8**) є похідними терефталевого альдегіду. Вихідною сполукою для отримання гідразонів **2-8** послуговував моногідрозон терефталевого альдегіду **1**.

Реакція диметилгідразину з моноальдегідами призводить до отримання відповідних диметилгідразонів. При взаємодії ж діальдегіду (терефталевий альдегід) у мольному співвідношенні реагуючих речовин 1:1 (з невеликим надлишком альдегіду), то реакція відбувається за участю лише однієї альдегідної групи:

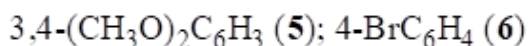
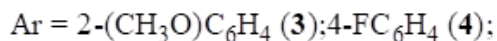
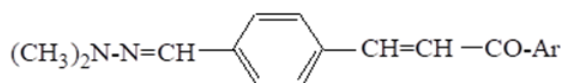


Продукт реакції **1** як гідрозон був досліджений на антимікробну активність. Разом з тим наявність у його молекулі другої альдегідної групи дала змогу використати його для синтезу складніших гідразонів, що мають інші функціональні групи.

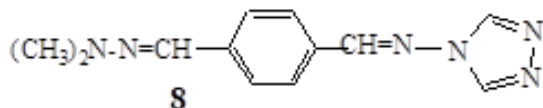
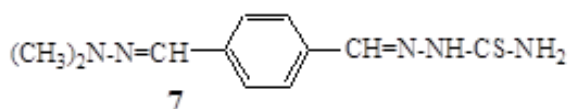
Так, взаємодією альдегіду **1** з відповідною фосфонієвою сіллю отримано ненасичений естер **2**:



Конденсацією альдегіду **1** із заміщеними похідними ацетофенону отримано продукти **3-6**, що поєднують функцію гідразонів і ненасичених кетонів – халконів:



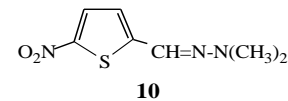
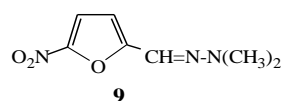
Альдегідна група, що міститься в сполуці **1**, робить її активною щодо первинних амінів та гідразинів. Так, взаємодія **1** з тіосемікарбазидом та амінотриазолом призводить до утворення семікарбазону **7** та гідразону **8** відповідно.



Дещо окремо в переліку досліджених гідразонів розташовуються сполуки **9** та **10**, що є 1,1-

диметилгідразонами гетероциклічних альдегідів – 5-нітрофурфуралю та 5-нітротіофенкарбальдегіду, і були отримані безпосередньо взаємодією відповідних альдегідів з диметилгідрaziном.

Результати дослідження та їх обговорення



Отримані результати щодо вивчення антимікробної активності нових диметилгідразонів наведено в таблиці.

Таблиця

Антимікробна активність нових диметилгідразонів (мкг/мл)

Речовини	<i>S.aureus</i> ATCC 25923 МІК	<i>E.coli</i> ATCC 25922 МІК
	МІК	МІК
1	31,2	250
2	125	250
3	>500	>500
4	125	250
5	62,5	250
6	250	>500
7	31,2	125
8	7,8	31,2
9	125	250
10	>500	>500

МІК: мінімальна інгібуюча концентрація;

Результати дослідження вказують на те, що досліджувані гідразони виявляють досить високу антимікробну активність стосовно *S.aureus* ATCC 25923. Зокрема, інгібуюча концентрація для речовини **8** становить 7.8 мкг/мл, для речовин **1** і **7** – 31.2 мкг/мл, для сполуки **5** – 62.5 мкг/мл. Інші гідразони **2, 3, 4** і **6** показали гіршу антимікробну чутливість, їх мінімальні інгібуючі концентрації становили від 125 до 250 мкг/мл.

Найвища антимікробна активність похідної 5-нітрофурфуралю **7** та її тіоаналога **8** є досить очікуваною, оскільки група 5-нітрофуранових препаратів давно відома у фармації [7].

Сполуки **9** і **10**, що є 1,1-диметилгідразонами гетероциклічних альдегідів – 5-нітрофурфуралю та 5-нітротіофенкарбальдегіду, показали низьку антимікробну стосовно досліджуваних мікроорганізмів.

Досліджені диметилгідразони продемонстрували незначну антимікробну активність по відношенню до *E.coli* ATCC 25922. За винятком гідразонової сполуки **8**, для якої мінімальна інгібуюча концентрація щодо цієї культури становила 31.2 мкг/мл. Характерно, що даний гідрозон виявив найвищу серед досліджених сполук активність і щодо *S.aureus* ATCC 25923. Це свідчить про перспективність даної сполуки та необхідність більш поглибленого вивчення її антимікробної активності, а також синтезу її похідних.

Висновки

1. Вивчені нами диметилгідрозони показали значну антимікробну активність особливо стосовно грампозитивних бактерій, *S.aureus* ATCC 25923. Їх мінімальні інгібуючі концентрації відповідно становили: сполука 8 - 7.8 мкг/мл, сполуки 1 і 7 – 31.2 мкг/мл, сполука 5 – 62.5 мкг/мл. Інші гідрозони 2, 3, 4 і 6 показали гіршу антимікробну чутливість, їх мінімальні інгібуючі концентрації становили від 125 до 250 мкг/мл.

2. Незначну антимікробну активність досліджені сполуки продемонстрували стосовно грамнегативних бактерій, *E.coli* ATCC 25922. За винятком гідрозонової сполуки 8, для якої мінімальна інгібуюча концентрація щодо цієї культури становила 31.2 мкг/мл.

Отримані дані свідчать про перспективність сполуки 8 і необхідність проведення більш поглибленого вивчення її антимікробної активності на широкому спектрі мікроорганізмів, необхідно також провести синтез та вивчення антимікробної активності її похідних.

Перспективи подальших досліджень. Пошук нових гідрозонів, як потенційних антимікробних чи антисептичних засобів, залишається актуальним. Оскільки вони проявили себе як потенційні засоби, що володіють антимікробною дією, необхідно провести поглиблене дослідження сполук, які показали високу антимікробну активність на широкому спектрі мікроорганізмів, а також продовжувати синтез та дослідження сполук у даній групі.

Список літератури

1. Kucherenko LI, Bielenichev IF, Chonka OO, Moriak ZB, Portna OO. Study of the antimicrobial and fungicidal activity of thiothiazoline and decamethoxinum as a potentially new model mixture for use of the oral mucosa. Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. 2020;13(3):349-53. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.3.216197.
2. Lega DA, Filimonova NI, Zupanets IA, Shebeko SK, Chernykh VP, Shemchuk LA. Thesynthesis, anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial activities of ethyl 2-amino-4-alkyl-4,6-dihydropyrano[3,2-][2,1]benzothiazin-3-carboxylate 5,5-dioxides and triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1h-2,1-benzothiazin-3-yl)alkyl]-1-ethyl-1h-2,1-benzothiazin-5-olat,2,2-dioxides. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2016;14(4):3-11. DOI: 10.24959/ophcj.16.900.
3. Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. J Pharm Anal. 2016;6(2):71-9. DOI: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.
4. Гуменна АВ, Ротар ДВ, Дейнека СС, Якобчук НД, Бліндер ОО. Поглиблене вивчення спектра антимікробної активності ряду нових конденсованих багатоядерних аренів. Запорозький медичний журнал. 2017;19(3):369-72. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.3.100939.
5. Гогуля ТС, Панасенко ОІ, Книш ЄГ, Ачкасова ОМ. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності серед галогенідів 1-алкіл-4-(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно-4н-1,2,4-тріазолу та їх диметильних аналогів.

Запорозький медичний журнал. 2011;13(5):104-2.

6. Гуменна АВ, Ротар ДВ, Яковичук НД, Бліндер ОО, Дейнека СС. Поглиблене вивчення спектра антимікробної активності ряду нових фосфонієвих похідних нафталену. Запорозький медичний журнал. 2019;21(3):340-5. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169099.

7. Мирко ІІ, Чабан ТІ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Синтез та дослідження антимікробної активності деяких піразолзаміщених 7Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-В][1,3,4]тіадіазинів. Фармацевтичний часопис. 2021;1:5-13. DOI: 10.11603/2312-0967.2021.1.11986.

References

1. Kucherenko LI, Bielenichev IF, Chonka OO, Moriak ZB, Portna OO. Study of the antimicrobial and fungicidal activity of thiothiazoline and decamethoxinum as a potentially new model mixture for use of the oral mucosa. Aktual'ni pytannia farmatsevychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky. 2020;13(3):349-53. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.3.216197.
2. Lega DA, Filimonova NI, Zupanets IA, Shebeko SK, Chernykh VP, Shemchuk LA. Thesynthesis, anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial activities of ethyl 2-amino-4-alkyl-4,6-dihydropyrano[3,2-][2,1]benzothiazin-3-carboxylate 5,5-dioxides and triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1h-2,1-benzothiazin-3-yl)alkyl]-1-ethyl-1h-2,1-benzothiazin-5-olat,2,2-dioxides. Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevychnoi khimii. 2016;14(4):3-11. DOI: 10.24959/ophcj.16.900.
3. Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. J Pharm Anal. 2016;6(2):71-9. DOI: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.
4. Humenna AV, Rotar DV, Deineka SE, Yakobchuk ND, Blinder OO. Pohlyblene vyvchennia spektra antymikrobnoi aktyvnosti riadu novykh kondensovanykh bahatoiadernykh areniv [Detailed studying of the spectrum of antimicrobial activity of several new condensed polynuclear arens]. Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal. 2017;19(3):369-72. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.3.100939. (in Ukrainian).
5. Hohulia TS, Panasenکو OI, Knysh YeH, Achkasova OM. Doslidzhennia antymikrobnoi ta protyhyrbkovoi aktyvnosti sered halohehidiv 1-alkil-4-(5-nitrofurano-2-il)-metylenamino-4n-1,2,4-triazolu ta yikh dymetyl'nykh analogiv [Investigation of antimicrobial and antifungal activity among 1-alkyl-4-(5-nitrofurano-2-yl)-methyleneamino-4H-1,2,4-triazole halides and their dimethyl analogues]. Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal. 2011;13(5):104-2. (in Ukrainian).
6. Humenna AV, Rotar DV, Yakovychuk ND, Blinder OO, Deineka SE. Pohlyblene vyvchennia spektra antymikrobnoi aktyvnosti riadu novykh fosfoniiyevykh pokhidnykh naftalenu [In-depth study of the spectrum of antimicrobial activity of a number of new phosphonium derivatives of naphthalene] Anin-depth study of the antimicrobial spectrum activity of a number of new phosphonium derivatives of naphthalene]. Zaporozhskiy meditsynskiy zhurnal. 2019;21(3):340-5. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169099. (in Ukrainian).
7. Myrko II, Chaban TI, Ohurtsov VV, Matiichuk VS. Syntez ta doslidzhennia antymikrobnoi aktyvnosti deiakykh pirazolzamischenykh 7H-[1,2,4]tryazolo[3,4-V][1,3,4]tiadiazyiv [Synthesis and study of antimicrobial activity of some pyrazole-substituted 7H- [1,2,4] triazolo [3,4-B] [1,3,4] thiadiazines]. Farmatsevychnyi chasopys. 2021;1:5-13. DOI: 10.11603/2312-0967.2021.1.11986. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Гуменна Анна Вікторівна – асистент кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Оригінальні дослідження

Листван Віталій Володимирович – доцент кафедри хімії Житомирського державного університету імені Івана Франка, м. Житомир, Україна.

Листван Володимир Миколайович – доцент кафедри хімії Житомирського державного університету імені Івана Франка, м. Житомир, Україна.

Яковичук Ніна Дмитрівна – доцент кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Бліндер Олена Олександрівна – доцент кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Ротар Діана Вікторівна – доцент кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors

Humenna Anna Viktorivna – Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Listvan Vitaliy Volodymyrovych – Associate Professor, Department of Chemistry, Zhytomyr State University named after Ivan Franko, Zhytomyr, Ukraine.

Listvan Volodymyr Mykolayovych – Associate Professor, Department of Chemistry, Zhytomyr State University named after Ivan Franko, Zhytomyr, Ukraine.

Yakovychuk Nina Dmytrivna – Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Blinder Olena Oleksandrivna – Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Rotar Diana Viktorivna – Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 04.05.22

Рецензент – проф. Заморський І.І.

*© А.В. Гуменна, В.В. Листван, В.М. Листван,
Н.Д.Яковичук, О.О. Бліндер, Д.В. Ротар, 2022*