

ЧУТЛИВІСТЬ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ТА ГРИБІВ РОДУ *CANDIDA* ДО АДАМАНТИЛВМІСНИХ ПОХІДНИХ АМІНОПРОПАНОЛУ-2

О. М. ВОЛОЩУК, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
E-mail: poshta_omv@ ukr.net

Анотація. Метою дослідження було визначити чутливість музейних та клінічних штамів стафілококів та грибів роду *Candida* до 27 нових адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2. Антибактеріальну та антимікотичну дії речовин оцінювали за показниками мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної або фунгіцидної концентрації (МБЦК або МФЦК), які визначали мікрометодом послідовних серійних розведень у рідкому поживному середовищі. У дослідженні було використано музейний штам та 10 клінічних ізолятів *Staphylococcus aureus*, також 5 музейних штамів і 6 клінічних ізолятів грибів роду *Candida*. У результаті проведених досліджень виявлено виражені антимікотичні властивості сполук №№1, 6, 10 і 23. МІК цих речовин стосовно музейних штамів і клінічних ізолятів грибів роду *Candida* перебували в межах від 7,8мкг/мл до 62,5мкг/мл. Речовини №6 та №10 виявляли помірну дію також і на стафілококи. Визначені показники МІК сполук, високоактивних стосовно музейних тест-штамів мікроорганізмів, у переважній більшості випадків дорівнювали значенням МІК цих речовин і щодо клінічних ізолятів стафілококів та грибів роду *Candida*. Аналіз антимікробної дії речовин залежно від їхньої хімічної структури зумовив припущення щодо впливу деяких радикалів на наявність антимікробних властивостей у досліджених речовин.

Ключові слова: адамантилвмісні похідні амінопропанолу-2, антимікробна дія, *Staphylococcus aureus*, гриби роду *Candida*.

Актуальність (Introduction). Останніми десятиріччями в галузі медицини гостро стало питання антибіотикорезистентності [1]. Серед низки заходів для подолання цієї проблеми актуальним є розроблення та впровадження в клінічну практику нових антимікробних засобів. Одним із перших етапів пошуку молекул з вираженими біологічними властивостями є дослідження їхньої антимікробної дії щодо музейних і клінічних ізолятів штамів мікроорганізмів, актуальних для медицини. Стафілококи та гриби роду *Candida* є чинниками інфекцій різної локалізації, резистентні штами яких набувають поширення у всьому світі, в тому числі в Україні [2].

Виявлення речовин з вираженими антимікробними властивостями та встановлення залежності біологічної дії сполук від їхньої структури зумовлює доцільність подальшого дослідження високоактивних речовин та створення на їхній основі ефективних протимікробних ліків.

Аналіз останніх досліджень та публікацій (Analysis of recent researches and publications). Пошук «сполук-лідерів» з вираженими антимікробними властивостями ведеться серед різних класів хімічних речовин. Велика кількість публікацій стосовно всебічного вивчення адамантан похідних дає підстави зробити висновок про перспективність подальшого скринінгу високоактивних молекул серед речовин цієї групи [3, 4, 5]. Похідні адамантану використовують як при синтезі нових біологічно активних речовин, так і для модифікації наявних. Міцний вуглецевий каркас адамантану зумовлює високу ліпофільність цієї молекули, відповідно, ліпофільні сайти зв'язування адамантилвмісних сполук можуть впливати на гліколіпідний метаболізм і полегшувати транспорт речовин через біологічні мембрани [6]. Зокрема, похідні адамантану застосовують як ліполітичні добавки до відомих лікарських засобів або для заміни інших ліпофільних груп з метою підвищення фармакокінетики та/або фармакодинаміки цих сполук [7]. Так, для подолання резистентності бактерій до глікопептидів було створено низку глікопептидів шляхом їх ліпофільної модифікації похідними адамантану [4, 8]. Модифікації будівельними блоками адамантану зазнали також препарати пеніцилін («Adamantocilin») і дофамін («Dopamintine»).

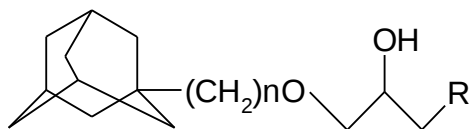
Серед похідних адамантилалкокси амінопропанолів та їхніх четвертинних солей знайдено сполуки, які, окрім антимікробних властивостей, мають виражену протигрибкову дію [9]. Антимікотична дія зареєстрована у N-1-адамантилмалеїмиду, адамантилпіримідинів [10]. Дослідженнями Н. О. Вринчану та співавторів серед багатьох похідних аміноадамантану виявлено значні протимікробні властивості у речовини 4-адамантил-1-(1-амінобутил). Ця сполука має антифунгальні й антибактеріальні властивості, зокрема щодо клінічних ізолятів мікроорганізмів. Показано доцільність розроблення на основі цієї сполуки препарату для місцевого застосування [11].

У низці публікацій [3, 4] надано вичерпний опис терапевтичного застосування ліків-кандидатів із вмістом адамантанового фрагмента для широкого спектра захворювань. На основі адамантану сьогодні відомо сім зареєстрованих лікарських засобів і багато сполук як нових потенційних фармакологічних препаратів, що перебувають на різних етапах клінічних та доклінічних випробувань [5].

Мета (Purpose). З огляду на те, що адамантани можуть бути джерелом отримання похідних з вираженими антимікробними властивостями, метою роботи було дослідити протибактеріальну та антимікотичну активність 27 нових сполук адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2 стосовно музейних штамів та клінічних ізолятів стафілококів і грибів роду *Candida*.

Матеріали і методи досліджень (Materials and Methods).

Синтезовані сполуки. Адамантилвмісні похідні амінопропанолу-2, досліджені в роботі, синтезовано в Інституті органічної хімії НАН України відповідно до розроблених методик [12]. Антибактеріальну та антимікотичну дію визначали у 27 сполук (№№1-14, 19-21, 23-28, 36-39), загальної формули:



Хімічна структура речовин підтверджена ПМР-спектроскопією, тонкошаровою та рідинною хроматографією. Синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини без запаху, різного ступеня розчинності у воді, 96%-му спирті, диметилсульфоксиді (ДМСО). Для приготування розчинів синтезованих сполук використовували 0,2мл спирту (0,1мл ДМСО) і стерильну дистильовану воду, доводячи матричний розчин дистильованою водою до концентрації 1000мкг/мл.

Тест-об'єкти. Для визначення антимікробної дії досліджуваних сполук використано тест-штами патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, отримані з музею живих культур лабораторії загальної мікробіології Інституту епідеміології та інфекційних хвороб НАМН України, а саме *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Candida albicans* ATCC 885-653, *Candida utilis* ЛИА-01, *Candida kruzei* 4833, *Candida cruzi* 71062. Також використано клінічні ізоляти 10 штамів *Staphylococcus aureus* та 6 штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida*, отримані від пацієнтів із гнійно-запальними інфекціями. Використані тест-мікроорганізми виявляли типові для певного виду морфологічні, тинкторіальні та ферментативні властивості.

Мікробіологічні дослідження. Визначення антибактеріальної та антимікотичної дії адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2 було проведено на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця відповідно до загальноприйнятих методик [13] із застосуванням мікрометоду послідовних серійних розведень у рідкому поживному середовищі. З цією метою у 96-лункові полістеролові планшети мікродозатором вносили по 0,02мл 4-годинної культури мікроорганізмів: суспензія стафілококів у м'ясо-пептонному бульйоні містила 10^6 КУО/мл; суспензія грибів роду *Candida* в рідкому середовищі Сабуро містила 10^5 КУО/мл. Потім у першу лунку планшета вносили матричний розчин досліджуваної речовини (1000мкг/мл) в об'ємі 0,02мл і шляхом послідовних дворазових розведень у наступних лунках отримували концентрації від 500мкг/мл до 3,9мкг/мл. Планшети з бактеріями поміщали в термостат у вологу камеру та інкубували за температури 37°C протягом 24год, планшети з грибами – відповідно 48год за температури 28°C. Для кожної концентрації речовини використовували не менше ніж чотири лунки планшета. Всі досліді супроводжували відповідними контролюми: контролем середовища на стерильність; контролем росту культури в середовищі без речовин.

Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за найменшою концентрацією досліджуваної речовини, у присутності якої візуально не спостерігали росту культури. Мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК) та мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФЦК) установлювали за результатами висіву на відповідні щільні поживні середовища вмісту останніх трьох лунок планшета у розведеннях, при яких візуально не спостерігали росту мікроорганізмів. Концентрація речовини, що зумовлювала відсутність росту стафілококів на м'ясо-пептонному агарі, відповідала значенню МБЦК.

Концентрація речовини, що зумовлювала відсутність росту дріжджоподібних грибів на щільному середовищі Сабуро, відповідала значенню МФцК.

Результати дослідження та їх обговорення (Results and discussion).

За результатами наших попередніх скринінгових досліджень антимікробної дії нових сполук оксіамінів [14] відносно референс-штамів мікроорганізмів серед усіх досліджених речовин, найбільша кількість сполук з вираженими антибактеріальними та антимікотичними властивостями належала до групи адамантилвмісних похідних. Хімічна структура цих речовин та їхня антимікробна дія стосовно музейного штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Candida albicans* ATCC 885-653 наведені в таблиці 1. Ці сполуки відібрано для подальших досліджень їхніх антимікробних властивостей стосовно клінічних ізолятів стафілококів і дріжджоподібних грибів, а також розширеного кола музейних штамів *Candida albicans* штамів грибів роду *Candida*. Цілеспрямований синтез активних молекул для створення речовин з необхідними біологічними властивостями передбачає встановлення залежності «структура молекули – біологічна дія». Тому ми проводили аналіз структури досліджуваних сполук одночасно з визначенням спектра їхньої антимікробної дії.

Як видно з даних, поданих у таблиці 1, антимікробна активність досліджених речовин залежала як від хімічної структури сполук, так і від виду тест-мікроорганізму.

1. Структура та антимікробна дія адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2

№ спо-луки	Структура сполуки			S. aureus ATCC 25923		C. albicans ATCC 885-653	
	R	R ¹	R ²	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
1	Ad(CH ₂) ₂	H	метилциклогексил	62,5	125	15,6	62,5
2	Ad(CH ₂) ₂	H	етилциклогексил	62,5	125	62,5	125
3	Ad(CH ₂) ₂	H	5-С1-3-мефеніл-піперазин	> 500	> 500	> 500	> 500
4	Ad(CH ₂) ₂	H	аліл	125	250	62,5	250
5	Ad(CH ₂) ₂	H	циклогексил	125	250	15,6	125
6	Ad(CH ₂) ₂	H	1,1,3,3-тетраметилбутил	62,5	125	7,8	15,6
7	Ad(CH ₂) ₂	H	2,2,6,6-тетраметил-піперидин	125	250	125	500
8	Ad(CH ₂) ₂	H	ізобутил	125	250	62,5	125
9	AdCH ₂	H	метилциклогексил	125	250	62,5	125
10	AdCH ₂	H	1,1,3,3-тетраметилбутил	62,5	125	15,6	31,25
11	AdCH ₂	H	2,2,6,6-тетраметил-піперидин	62,5	125	31,25	62,25
12	Ad	H	1,1,3,3 - тетраметилбутил	> 500	> 500	62,25	125
13	Ad	H	2,2,6,6-тетраметил-піперидин	> 500	> 500	500	>500

14	Ad	H	етилциклогексил	> 500	> 500	>500	>500
19	AdCH ₂	H	морфолін	> 500	> 500	250	500
20	AdCH ₂	H	диметиламін	125	250	125	125
21	AdCH ₂	H	метилпіперазин	> 500	> 500	500	500
23	AdCH ₂	H	2,6-диметил- піперидин	62,5	250	31,25	62,5
24	Ad(CH ₂) ₂	*	морфолін	> 500	> 500	>500	>500
25	Ad(CH ₂) ₂	H	2-метилпіперидин	500	> 500	62,5	125
26	Ad(CH ₂) ₂	**	морфолін	> 500	> 500	500	>500
27	Ad(CH ₂) ₂	***	морфолін	> 500	> 500	>500	>500
28	AdCH ₂	H	N-(4-F-феніл)- піперазин	> 500	> 500	500	500
36	AdCH ₂	H	диізопропіл	125	125	125	125
37	Ad	H	диізобутил	> 500	> 500	>500	>500
38	Ad	H	диізопропіл	> 500	> 500	500	500
39	AdCH ₂	H	диізопропіл	> 500	> 500	>500	>500

Примітка: * – 3,4,5-триметоксибензоїл, ** – 3,4-диметоксибензоїл, *** – 4-фтор-бензоїл.

Порівняння антимікробної дії адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2 з різними замісниками біля вузлового атома вуглецю молекули адамантану та різних амінних радикалів дало змогу висунути певні припущення про залежність протимікробної активності сполуки від будови її молекули. Так, введення метиленової або етиленової групи біля ядра молекули адамантану може бути відповідальним за появу антибактеріальної або антимікотичної активності. Наприклад, сполуки, які містять в алкоксигрупі адамантилетильний фрагмент (речовини №№1, 2, 5, 6, та 25) виявилися активними стосовно грибів роду *Candida*, а три із них (речовини №№1, 2, та 6) також виявили помірну дію і щодо стафілококу. Всі сполуки з адамантилметильним замісником в алкоксигрупі (речовини №№10, 11, 23) виявили як антимікотичну, так і помірну протибактеріальну дію.

Висунуто припущення, що на ступінь антимікробної активності досліджених речовин також впливає і структура амінного радикала. Наприклад, радикал 2,2,6,6-тетраметилпіперидин може зумовлювати антимікробні властивості за наявності у речовин метиленової групи біля вузлового атома вуглецю молекули адамантану (сполука №11). Сполукам з етиленовою групою біля вузлового атома вуглецю молекули адамантану або без метилену чи етилену в алкоксигрупі радикал 2,2,6,6-тетраметилпіперидин антимікробних властивостей не забезпечує (речовини №7 та №13). Так, показник МІК сполуки №11 стосовно музейних штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *Candida albicans* ATCC 885-653 становив 62,5мкг/мл і 31,25мкг/мл відповідно, водночас МІК сполуки №7 до цих же мікроорганізмів була 125мкг/мл, а сполуки №13 – 500мкг/мл або більше.

Можна припустити, що заміна метилу на етил в амінному фрагменті речовини зумовлює зміну її біологічної активності. Наприклад, наявність метилциклогексилу в амінному фрагменті адамантилетилену (сполука №1) надає речовині виражену антимікотичну дію. Показник МІК сполуки №1 стосовно *Candida albicans* ATCC 885-653 становить 15,6мкг/мл. Тоді, коли етилциклогексил в амінному фрагменті адамантилетилену (сполука №9) сприяє зменшенню антимікотичної дії, значення МІК сполуки №9 стосовно *Candida albicans* ATCC 885-653 становить уже 62,5мкг/мл. Тобто заміна

метилу на етил в амінному фрагменті цих сполук призводить до зменшення їхньої антифунгальної дії. Треба також зауважити, що наявність в амінному фрагменті етилциклогексилу за відсутності метиленової або етиленової груп біля вузлового атома вуглецю в молекулі адамантану взагалі може призводити до втрати антимікотичних властивостей. МІК адамантил-Н-етилциклогексилу (сполука №14) щодо *Candida albicans* ATCC 885-653 була більше ніж 500мкг/мл.

Також висунуто припущення, що введення угруповання 1,1,3,3-тетраметилбутилу в амінний фрагмент досліджуваних сполук може сприяти появі антимікробних властивостей у речовин, незалежно від модифікації ядра молекули адамантану етиленовими чи метиленовими групами. Про це свідчить висока антимікотична дія сполук №6 та №10, МІК цих речовин стосовно *Candida albicans* ATCC 885-653 були 7,8мкг/мл та 15,6мкг/мл відповідно. Також ці сполуки виявили помірну активність щодо стафілококу.

Відповідно до отриманих результатів (таблиця 1) можна припустити, що введення як амінних фрагментів морфоліну (сполуки №№19, 24, 26, 27) та діізопропіламіну (сполуки №36, 38, 39) не зумовлює появу антимікробних властивостей у адамантилвмісних сполук незалежно від структури їхніх алкоксигруп.

При загальному аналізі антимікробної активності досліджених речовин можна зробити висновок, що ці сполуки є найефективнішими щодо грибів роду *Candida*, помірну дію вони проявляють на *Staphylococcus aureus*. Дослідження на цьому етапі спонукали нас до подальшого вивчення антимікотичної дії адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2 щодо розширеного кола музейних штамів дріжджоподібних грибів, а саме нональбіканс-штамів грибів роду *Candida*: *Candida kruzei* 71062, *Candida kruzei* 4833 та *Candida utilis* ЛИА-01. Активними стосовно досліджених референс-штамів грибів роду *Candida* були сполуки №№1, 2, 5, 6, 10, 11, 12, 23 та 25, значення МФЦК вищезазначених речовин у більшості випадків дорівнювали показникам МІК або не перевищували їх більше ніж у 2 рази і перебували в межах від 7,8мкг/мл до 125мкг/мл (табл. 2).

Із наведених у таблиці 2 даних видно, що досліджені речовини значно відрізнялися за ступенем антимікотичної дії стосовно окремих представників грибів роду *Candida*. Наприклад, МІК сполуки №11 для *Candida utilis* ЛИА-01 становила 3,9мкг/мл, а для *Candida kruzei* 71062 була лише 62,5мкг/мл. У сполуки №25, навпаки, МІК для *Candida kruzei* 71062 була низькою і становила 15,6мкг/мл, а МІК для *Candida albicans* ATCC 885-653 була вже 62,5мкг/мл.

Сполуки №6 і №10, які були високоактивними стосовно музейного штамів *Candida albicans*, також виявилися дієвими і щодо нональбіканс-штамів грибів цього роду. Показники МІК речовин №6 та №10 були однаково низькими для всіх досліджених нональбіканс музейних штамів грибів і становили 7,8мкг/мл та 15,6мкг/мл відповідно.

Для встановлення антимікотичної дії стосовно клінічних ізолятів дріжджоподібних грибів було відібрано ті речовини, які виявили найбільш виражену дію щодо музейних штамів грибів роду *Candida*: сполуки №№1, 2, 5, 6, 10, 11, 23, 25. Результати цих досліджень наведено в таблиці 3.

Як видно з даних, наведених у таблиці 3, усі сполуки, що були активними стосовно музейного штаму *Candida albicans* ATCC 885-653, виявили виражену антимікотичну дію і щодо клінічних ізолятів *Candida albicans*. Показники МФцК цих сполук у більшості випадків дорівнювали значенням МІК або не перевищували їх більше ніж у 2 рази і перебували в межах від 15,6мкг/мл до 62,5мкг/мл, що корелювало з даними, отриманими щодо музейного штаму (табл. 1). Також відповідно до отриманих результатів найбільш виражену антимікотичну дію щодо клінічних штамів грибів роду *Candida* виявили сполуки №6 та №10. Їх МІК щодо клінічних ізолятів грибів були дещо вищими від цих показників стосовно музейних штамів (табл. 2) та перебували в межах від 7,8мкг/мл до 31,25мкг/мл. Можна припустити, що антимікотичні властивості цих речовин зумовлено 1,1,3,3-тетраметилбутилом, який присутній у мінному радикалі обох сполук.

Для подальших досліджень антибактеріальної активності адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2 було відібрано речовини, які виявилися активними щодо музейного штаму стафілококу (№№1, 2, 6, 10, 11). Результати визначення антибактеріальної дії цих сполук стосовно клінічних ізолятів *Staphylococcus aureus* наведено в таблиці 4.

2. Вплив адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2 на музейні штами грибів роду *Candida*

№ сполуки	Candida albicans ATCC 885-653		Candida kruzei 71062		Candida kruzei 4833		Candida utilis ЛИА-01	
	МІК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
1	15,6	62,5	15,6	15,6	62,5	250	31,25	62,5
2	62,5	125	62,5	62,5	62,5	500	15,6	31,25
3	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500	> 500
4	62,5	250	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125
5	15,6	125	15,6	15,6	15,6	31,25	15,6	125
6	7,8	15,6	7,8	7,8	7,8	15,6	7,8	15,6
7	125	500	125	250	125	500	62,5	62,5
8	62,5	125	62,5	62,5	125	250	125	125
9	62,5	125	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
10	15,6	31,25	15,6	125	15,6	31,25	15,6	15,6
11	31,25	62,25	62,5	125	62,5	125	3,9	3,9
12	62,25	125	62,5	62,5	15,6	31,25	62,5	62,5
13	500	>500	500	500	500	>500	500	>500
14	>500	>500	500	500	500	>500	250	500
19	250	500	125	250	250	500	250	500
20	125	125	125	125	125	125	125	125
21	500	500	500	500	250	500	500	500
23	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125	31,25	31,25
24	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
25	62,5	125	15,6	62,5	62,5	125	31,25	31,25
26	500	>500	>500	>500	>500	>500	500	>500
27	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
28	500	500	250	500	500	>500	>500	>500
36	125	125	125	250	250	125	125	125
37	>500	>500	>500	>500	500	>500	500	>500

38	500	500	500	500	500	500	500	500
39	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500

Найактивнішою стосовно клінічних ізолятів стафілококів виявилася сполука №6 (табл. 4). Її МІК щодо шести клінічних штамів стафілококів перебувала в межах від 7,8мкг/мл до 15,6мкг/мл, а для музейного штаму ці показники були набагато більшими і становили 62,5мкг і 125мкг/мл відповідно (табл. 1). За показником МІК дія сполук №№1, 2, 10 та 11 стосовно як клінічних ізолятів, так і музейного тест-штаму *S. aureus* ATCC 25923 була помірною і дорівнювала 62,5мкг/мл.

3. Вплив адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2 на клінічні ізоляти грибів роду *Candida*

Клінічні ізоляти грибів	МІК та МБцК, мкг/мл	№ сполуки							
		1	2	5	6	10	11	23	25
<i>C. albicans</i> 1	МІК	31,5	31,5	125	15,6	31,25	125	31,25	62,5
	МБцК	62,5	62,5	125	31,25	31,25	250	125	125
<i>C. albicans</i> 2	МІК	31,5	62,5	62,5	15,6	15,6	62,5	62,5	62,5
	МБцК	62,5	125	125	31,25	15,6	125	125	250
<i>C. albicans</i> 3	МІК	31,5	31,5	125	15,6	31,25	125	31,25	62,5
	МБцК	62,5	62,5	125	31,25	31,25	250	125	125
<i>C. albicans</i> 1833	МІК	62,5	31,25	125	7,8	31,25	125	125	250
	МБцК	62,5	62,5	125	15,6	31,25	125	125	250
<i>C. albicans</i> 1629	МІК	31,5	31,5	62,5	15,6	15,6	15,6	31,25	62,5
	МБцК	62,5	62,5	125	62,5	15,6	31,25	15,6	125
<i>C. albicans</i> 636	МІК	31,5	62,5	31,5	7,8	31,25	62,5	62,5	125
	МБцК	62,5	125	62,5	15,6	31,25	125	125	250

4. Вплив адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2 на клінічні ізоляти стафілококів

Клінічні ізоляти бактерій	МІК, МБцК, мкг/мл	№ сполуки				
		1	2	6	10	11
<i>S. aureus</i> 691	МІК	62,5	125	31,25	31,25	125
	МБцК	62,5	125	62,5	31,25	250
<i>S. aureus</i> 681	МІК	62,5	62,5	31,25	31,25	125
	МБцК	125	62,5	62,5	31,25	250
<i>S. aureus</i> 682	МІК	62,5	62,5	15,6	62,5	125
	МБцК	125	125	15,6	62,5	125
<i>S. aureus</i> 1118	МІК	62,5	125	31,25	31,25	125
	МБцК	62,5	125	31,25	31,25	250
<i>S. aureus</i> 1629	МІК	62,5	62,5	15,6	62,5	125
	МБцК	125	125	15,6	62,5	125
<i>S. aureus</i> 1628	МІК	125	125	31,25	31,25	31,25
	МБцК	125	125	31,25	31,25	62,5
<i>S. aureus</i> 1259	МІК	62,5	62,5	7,8	15,6	62,5
	МБцК	125	125	7,8	15,6	62,5

<i>S.aureus</i> 1260	МІК	62,5	62,5	15,6	62,5	125
	МБцК	125	125	15,6	62,5	125
<i>S.aureus</i> 1236	МІК	125	125	7,8	15,6	31,25
	МБцК	125	125	31,25	31,25	62,5
<i>S.aureus</i> 1273	МІК	125	125	15,6	31,25	125
	МБцК	125	125	15,6	31,25	125

Варто зауважити, що сполуки №№1, 2, 6, 10 і 11, які виявили активність стосовно музейного штаму та клінічних ізолятів стафілококів, за хімічною будовою мають деякі спільні риси. Як алкоксигрупи ці речовини містять адамантилетиловий (сполуки №№1, 2 та 6) або адамантилметиловий фрагменти (сполуки №№10 і 11). Замісником в амінному фрагменті у сполук №1 та №2 є N-метилциклогексил, а у сполук №6 і №10 – 1,1,3,3-тетраметилбутил.

Висновки і перспективи (Discation). Серед досліджених адамантилвмісних похідних амінопропанолу-2 найбільш виражену антимікотичну дію виявили сполуки №№1, 6, 10 і 23. Показники їх МІК стосовно музейних тест-штамів грибів роду *Candida*, в тому числі нональбіканс-штамів, перебували в межах від 7,8мкг/мл до 62,5мкг/мл і в переважній більшості випадків були підтверджені при дослідженнях цих показників у клінічних ізолятів. Сполуки №6 та №10 були активними стосовно стафілококів і грибів роду *Candida* одночасно. Така властивість є сприятливою для можливого застосування цих сполук у клініці для профілактики або лікування кандидозів, які часто виникають при лікуванні інфекційних або соматичних захворювань.

Аналіз антимікробних властивостей досліджених речовин залежно від будови їхньої молекули та висунуті припущення щодо впливу певних радикалів на активність сполук можуть бути корисними для цілеспрямованого синтезу молекул із заданими властивостями.

Список використаних джерел

1. Michael C.A. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management [Text] / C. A. Michael, D. Dominey-Howes, M. Labbate // Front Public Health. – 2014. – №2. – P. 145. doi: 10.3389/fpubh.2014.00145. e
2. Глумчер Ф.С. Полирезистентная инфекция: актуальность, определение, механизмы, наиболее распространенные патогены, лечение, профилактика [Текст] / Ф. С. Глумчер, С. А. Дубров, Ю. Л. Кучин // Наука и практика. – 2014. - №1 (2). – С.129 – 149.
3. Lamoureux G. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry [Text] / G. Lamoureux, G. Artavia // Curr. Med. Chem. – 2010 –Vol. 17. – P. 2967–2978. doi: 10.2174/092986710792065027
4. Grillaud M. Multifunctional adamantane derivatives as new scaffolds for the multipresentation of bioactive peptides [Text] / M. Grillaud, A. Bianco // J. Pept. Sci. – 2015. – Vol. 21, №5. – P. 330–345.
5. Liu J. The many faces of the adamantyl group in drug design [Text] / J. Liu, D. Obando, V. Liao et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 46. – P. 1949-1963.
6. Wanka L. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives [Text] / L. Wanka, K. Iqbal, P.R. Schreiner // Chem. Rev. – 2013. – Vol. 113. – P. 3516–3604.

7. Багрий Е.И. Адамантаны: Получение, свойства, применение [Текст] / Багрий Е.И. – М.: Наука, 1989. – 264 с.
8. Balzarini J. Antiretroviral activity of semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics [Text] / J. Balzarini, C. Pannecouque, De Clercq E. et al // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46, N 13. – P. 2755-2764.
9. Короткий Ю.В. Синтез, антимикробная и противогрибковая активность четвертичных солей адамантансодержащих алкоксидиалкил аминопропанолов [Текст] / Ю. В. Короткий, Н. А. Врынчану, Ю. Н. Максимов, М. О. Лозицкий // Хим. Фарм. Журн. – 2011. - №1(т.45). – с.21-23.
10. Wang J. In vitro antitumor and antimicrobial activities of N-substituents of mabeimide by adamantane and diamantane [Text] / J. Wang, S. Wang, C. Lee, et al. // J. Chemother. – 1997. – Vol. 43, №3. – P. 182-189.
11. Врынчану Н.А. Антифунгальное действие 4-адамантил-1-(1-аминобутил) бензола в отношении клинических штаммов грибов [Текст] / Н. А. Врынчану, Е. В. Покас, Ю. Н. Максимов // Ж. инфекц. патологии. – 2003. – 10, №4. – С. 33-34.
12. Короткий Ю.В. Синтез, антибактеріальна та антифунгальна активність похідних 1|4 (1,1,3,3, тетраметилбутил) фенокси|3 діалкіламіно 2 пропанолу [Текст] / Ю. В. Короткий, Н. О. Врынчану, М. Л. Дронова, З. С. Суворова, О. А. Смертенко // Фарм. Ж. – 2015. – №1. – С. 56-62.
13. Волянський Ю. Л. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів [Текст] / Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов, Н. В. Дубініна та ін. // Метод. рекомендації. – Київ, 2004. – 38 с.
14. Волощук Е. М. Антимикробные свойства новых синтезированных соединений оксиаминопроизводных алициклических и насыщенных гетероциклических конденсированных систем [Текст]: Сборник материалов международной научной конференции (Электронный ресурс) / Е. М Волощук, Ю. В. Короткий, В. П. Ширококов, Е. А. Смертенко // Современные исследования медико-биологических наук, г. Москва (Россия), 29-31 января 2014 г. – С.87-95.

References

1. Michael, C. A., Michael, C. A., Dominey-Howes, D., Labbate, M. (2014). The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*, 2, 145. doi: 10.3389/fpubh.2014.00145. e
2. Glumcher F. S., Dubrov S. A., Kuchin Yu. L. (2014). Plyrezistentnaja infekcija: aktualnost, opredelenue, mehanizmi, naibolee rasprostranjennie patogeni, ktchenie, profilaktika [Multiresistance infection: relevance, definition, mechanisms, most common pathogens, treatment, prevention]. *Science and practice*, 1 (2), 129 – 149.
3. Lamoureux, G., Artavia, G. (2010). Use of the adamantane structure in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.*, 17, 2967–2978. doi:10.2174/092986710792065027
4. Grillaud, M., Bianco, A. Multifunctional adamantane derivatives as new scaffolds for the multipresentation of bioactive peptides (2015). *J. Pept. Sci.*, 21(5), 330–345. doi: 10.1002/psc.2719.e
5. Liu, J., Obando, D., Liao, V., Lifa, T., Codd, R. (2011). The many faces of the adamantyl group in drug design. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 1949-1963. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.01.047.e
6. Wanka, L., Iqbal, K., Schreiner, P.R. (2013). The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives. *Chem. Rev.*, 113, P. 3516–3604. doi: 10.1021/cr100264t.e
7. Bagrij E. I. (1989). Adamantani: poluchenie, svojstva, primenenie [Adamantanes: Getting, Properties, Application]. Moscow, Russia: Science, 264.
8. Balzarini, J., Pannecouque, C., De Clercq, E., Pavlov, A.Y., Printsevskaya, S.S., Miroshnikova, O.V., Reznikova, M.I., Preobrazhenskaya, M. N. (2003).

Antiretroviral activity of semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. J. Med. Chem., 46, N (13), 2755-2764. doi:10.1021/jm0300882.e

9. Korotkij Yu. V., Vrinchanu N. A., Maximov Yu. N., Lozickij M. O. (2011). Sintez, antimikrobnaja i protivogribovaja aktivnost chetvertichnih solej adamantancoderzashchih alkoksialkil aminopropanolov [Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of quaternary salts of adamantane-containing alkoxydialkyl aminopropanols] Chem. Pharm. Journal, 1(45), 21-23.

10. Wang, J. J., Wang, S.S., Lee, C.F., Chung, M.A., Chern, Y.T. (1997). In vitro antitumor and antimicrobial activities of N-substituents of mabeimide by adamantine and diamantine. J. Chemother., 43 (3), 182-189.

11. Vrinchanu N. A., Pokas E. V., Maximov Yu. N. (2003). Antifungalnoe dejstvie 4-adamantil-1-(1-aminobutil) benzola v otnoshenii klinicheskikh shtammov gribov [Antifungal action of 4-adamantyl-1- (1-aminobutyl) benzene in relation to clinical fungi strains]. J. Infection Pathology, 10 (4), 33-34.

12. Korotkij Yu. V., Vrinchanu N. A., Dronova M. L., Suvorova Z. S., Smertenko O.A. (2015). Sintez, antibakterialna ta antifungalna aktivnist pohidnih 1|4 (1,1,3,3, tetrametilbutil) fenozi|3 dialkilamino 2 propanolu [Synthesis, antibacterial and antifungal activity of derivatives 1|4 (1,1,3,3, tetramethylbutyl) phenoxy|3-dialkylamino-2-propanol]. Pharm. J., 1, 56-62.

13. Voljanskij Yu. L., Gricenko I. S., Shirobokov V. P., Dubinina N. V., et al. (2004). Vivchennja specifichnoi aktivnosti protimikrobnich likarskih zasobiv [Study of specific activity of antimicrobial drugs] Metodical recommendations. Kiev, 38.

14. Voloshchuk O. M., Korotkij Yu. V., Shirobokov V. P., Smertenko O.A. (2014). Antimikrobnie svojstva novih sintezirovannih soedinenij oxiaminoproizvodnih alociclicheskih i nasishennih geterociklicheskih kondensirovannih sistem [Antimicrobial properties of new synthesized compounds of oxyamine derivatives of alicyclic and saturated heterocyclic condensed systems]. Collection of materials of the international scientific conference. Modern studies of medical and biological sciences. (Электронный ресурс). Moscow (Russia), 87-95.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* К АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИМ ПРОИЗВОДНЫМ АМИНОПРОПАНОЛА-2

О. М. Волощук

Аннотация. Целью исследования было определить чувствительность музейных и клинических штаммов стафилококков и грибов рода *Candida* к 27 новым адамантилсодержащим производным аминопропанола-2. Оценку антимикотического и антибактериального действия проводили по показателям минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной или фунгицидной концентрации (МФЦК или МБЦК), которые определяли микрометодом последовательных серийных разведений в жидкой питательной среде. Для исследования были использованы музейный штамм и 10 клинических изолятов *Staphylococcus aureus*, также 5 музейных штаммов и 6 клинических изолятов грибов рода *Candida*. В результате проведенных исследований выявлены выраженные противогрибковые свойства у соединений №№1, 6, 10 и 23. МИК этих веществ относительно музейных штаммов и клинических изолятов грибов рода *Candida* находились в пределах от 7,8мкг/мл до

62,5мкг/мл. Вещества №6 и №10 проявили умеренное действие и на стафилококки. Полученные показатели МИК веществ, высокоактивных по отношению к музейным тест-штаммам микроорганизмов, в большинстве случаев были равны значениям МИК этих соединений и в отношении клинических изолятов стафилококков и грибов рода *Candida*. Анализ антимикробного действия веществ в зависимости от их химической структуры позволил сделать ряд предположений в отношении влияния некоторых радикалов на наличие антимикробных свойств у исследованных соединений.

Ключевые слова: адамантисодержащие производные аминопропанола-2, антимикробное действие, *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida*.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND FUNGI OF GENUS CANDIDA SENSITIVITY TO ADAMANTYL-BASED DERIVATIVES OF AMINOPROPANOL-2

O. Voloshchuk

Abstract. The aim of the study was to determine the sensitivity of the museum and clinical strains of staphylococci and fungi of the genus *Candida* to 27 new adamantyl-based derivatives of aminopropanol-2. An antibacterial and antimycotic action of the substances was evaluated according to the minimum inhibitory concentration (MIC) and to the minimum bactericidal or fungicidal concentrations (MBcC or MFcC), which were determined by the micro-method of sequential serial dilutions in a liquid nutrient medium. A museum strain and 10 clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, as well as 5 museum strains and 6 clinical isolates of fungi of the genus *Candida* are used in the study. As a result of the studies, the significant antimycotic properties in compounds №№1, 6, 10, and 23 were revealed. The MIC of these substances in relation to the museum strains and clinical isolates of *Candida* species were in the range from 7.8µg/ml to 62.5µg/ml. Substances №6 and №10 showed a moderate effect on staphylococci also. The MIC of compounds, highly active against museum test strains of microorganisms in most cases were equal to the value of the MIC of these substances for clinical isolates of staphylococci and fungi of the genus *Candida*. Analysis of the antimicrobial activity of substances depending on their chemical structure allowed to put forward a number of assumptions about the influence of some radicals on the presence of antimicrobial properties in the investigated substances.

Keywords: adamantyl-based derivatives of aminopropanol-2, antimicrobial action, *Staphylococcus aureus*, fungi of genus *Candida*.