

УДК 547.628'654'271:546.183'131]:579.61

А.В. Гуменна,

Д.В. Ротар,

О.О. Бліндер,

П.Ю. Токар

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

ВИВЧЕННЯ ТРИФЕНІЛ ( $\alpha,\beta$ ) НАФТИЛМЕТИЛФОСФОНІЙХЛОРИДІВ НА АНТИ-БАКТЕРІАЛЬНУ ТА ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ**Ключові слова:** фосфонієві солі, трифенілнафтилметилфосфонійхлориди, антимікробна активність.**Резюме.** Проводились дослідження з вивчення антимікробної активності трьох сполук: трифеніл ( $\alpha,\beta$ ) нафтилметилфосфонійхлоридів стосовно 14 референтних штамів грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів.**Вступ**

Постійно виникає селекція і розповсюдження стійких штамів мікроорганізмів стосовно антибіотиків, які широко використовуються для лікування інфекційних захворювань [7]. Постійно відбувається впровадження в клінічну практику нових безпечних і ефективних препаратів [5,6]. Тому ми вирішили провести пошук високоактивних антимікробних препаратів серед нових четвертинних фосфонієвих сполуки [3]. Синтез та антимікробна активність фосфонієвих солей з нафтилметильним ядром стосовно 6 тест-культур мікроорганізмів (*S. aureus* ATCC 25 923, *E. coli* ATCC 25 922, *E. faecalis* ATCC 29 213, *P. aeruginosa* ATCC 27 853, *B. subtilis* 8236 F 800, *C. albicans* ATCC 885 - 653) були описані нами в попередніх публікаціях [4]. Отримані результати показали, що вивчення антимікробної та протигрибкової активності цих

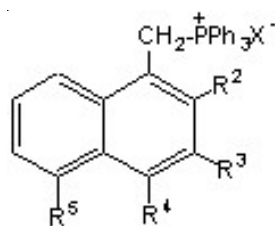
груп четвертинних фосфонієвих сполук є актуальним і потребує їх поглибленого дослідження. А саме, три речовини з групи трифеніл ( $\alpha,\beta$ ) нафтилметилфосфонійхлоридів, які володіли найвищою антимікробною активністю, необхідно дослідити на більш широкому спектрі референтних культур мікроорганізмів.

**Мета дослідження**

Дослідити антимікробну дію трьох сполук: трифеніл ( $\alpha,\beta$ ) нафтилметилфосфонійхлоридів щодо розширеного спектру музейних тест - культур.

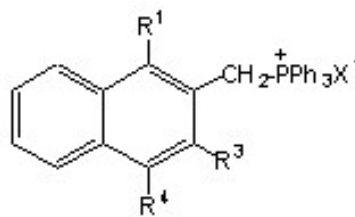
**Матеріал і методи**

Досліджувалися 3 фосфонієві солі (сполуки I-III) із загальними формулами:



I, II

R 2 - R5, X=CH3, H, CH3, H, Cl (I)  
R5, X=H, H, CH3, CH3, Cl (II)



III

R1, R3, R4, X=CH3, H, CH3, Cl (III)

Антимікробну активність досліджуваних речовин вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі [1,2]. У 96 лункові полістиролові планшети вносили по 0,05 мл 4-годинної бульйонної культури мікроорганізмів, 1 мл - 105 КУО/мл бактеріальних клітин; для *C. albicans* використовували розведення мікроорганізмів 1:100 у рідкому середовищі Сабуро. Пла-

© А.В. Гуменна, Д.В. Ротар, О.О. Бліндер, П.Ю. Токар, 2017

тиною корзинкою об'ємом 0,05 мл набиралася матричний розчин дослідної речовини, концентрація якого дорівнювала 1000 мкг/мл, і вносилася в першу лунку. В наступні лунки першого ряду вносили інші дослідні речовини таким же чином. Послідовно повертаючи корзинки, отримували розведення у всіх лунках від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент на інших планшетах з відповідними тест-культура-

ми мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру термостату при температурі 37 °С, де інкубували 24 год (гриби - відповідно 28°С, 48 год).

#### Обговорення результатів дослідження

Отримані результати з вивчення антимікробної активності трифеніл ( $\alpha,\beta$ ) нафтилметилфосфонійхлоридів наведено в таблиці.

З наведених у таблиці результатів видно, що досліджувані речовини (I-III) володіють високою антимікробною активністю відносно грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941, вегетативних клітин *B. cereus* ATCC 10 702). Так, їх мінімальні інгібуючі концентрації щодо *S. aureus* 209 знаходяться в межах 1,95 - 3,9 мкг/мл; *M. luteus* ATCC 3941 - 0,975 - 3,9 мкг/мл; *B. cereus* ATCC 10 702 - 3,9 - 7,8 мкг/мл.

Таблиця

#### Антимікробна активність трифеніл( $\alpha,\beta$ )нафтилметилфосфонійхлоридів (мкг/мл)

Тест-культури	Сполука I		Сполука II		Сполука III	
	МІК	МБЦК/ МФЦК	МІК	МБЦК/ МФЦК	МІК	МБЦК/ МФЦК
<i>S.aureus</i> 209	1,95	3,9	3,9	3,9	1,95	1,95
<i>M. luteus</i> ATCC3941	3,9	7,8	0,975	1,95	3,9	3,9
<i>E. coli</i> O 55	125	125	250	250	125	125
<i>E. coli</i> $\beta$	125	125	125	125	62,5	125
<i>H. alvei</i> 3168	125	125	125	125	62,5	125
<i>S. flexneri</i> 1a	62,5	62,5	125	125	31,2	31,2
<i>S. sonnei</i> III d	250	250	125	125	250	250
<i>S. typhimurium</i> 441	125	125	250	250	125	125
<i>Y. pseudotuberculosis</i> 632	62,5	125	62,5	125	125	125
<i>Y. enterocolitica</i> 1466	125	125	125	125	62,5	62,5
<i>P. vulgaris</i> 4636	125	125	62,5	125	125	125
<i>P. mirabilis</i> 410	125	250	125	125	125	250
<i>B. cereus</i> ATCC 10 702	3,9	7,8	3,9	7,8	3,9	3,9
<i>C. utilis</i> ЛИА - 01	31,2	62,5	62,5	62,5	31,2	62,5

Примітка: МІК – мінімальна інгібуюча концентрація; МБЦК – мінімальна бактерицидна концентрація; МФЦК – мінімальна фунгіцидна концентрація

Грампозитивні мікроорганізми виявились помірно чутливими (*Y. pseudotuberculosis* 623, *Y. enterocolitica* 1466, *H. alvei* 3168, *S. typhimurium* 441, *P. vulgaris* 4636, *P. mirabilis* 410, *S. flexneri* 1a, *S. sonnei* III d, *E. coli* O55, *E. coli*  $\beta$ ), мінімальні інгібуючі концентрації коливались в межах від 62,5 до 250 мкг/мл. Стосовно *C. utilis* ЛИА - 01 досліджувані речовини продемонстрували помірну протигрибкову активність, їх мінімальні інгібуючі концентрації знаходились в межах 31,2 - 62,5 мкг/мл.

#### Висновки

1. Трифеніл( $\alpha,\beta$ )нафтилметилфосфонійхлориди володіють високою антимікробною активністю стосовно грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941, вегетативних

клітин *B. cereus* ATCC 10 702) та помірно щодо грампозитивних мікроорганізмів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

#### Перспективи подальших досліджень

Пошук нових антимікробних сполук серед фосфонієвих солей залишається актуальним з метою виявлення високоефективних антисептичних та хімотерапевтичних препаратів.

**Література.** 1. Гуменна А. В. Хімотерапевтичні властивості фосфонієвих сполук із гетероциклічними фрагментами / А. В. Гуменна // Клін. та експерим. патол. - 2013. - Т. XII, № 1. - С. 71-74. 2. Cheminform Abstract: Polyfunctional Pyrazoles. Part 9. Synthesis of 1-Alkyl(aryl)-3-[4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazol-3-yl]ureas / M. K. Bratenko, M. M. Barus, D. V. Rotar [at al.] // Cheminform. - 2015. - Vol. 46 (26). - P. 169-174. 3. Cully M. Antibacterial drugs: Redesigned antibiotic combats drug-resistant tuberculosis / M. Cully // Nature Reviews Drug Discovery. - 2014. - Vol.13, № 4. - P. 256-257. doi:10.1038/nrd4287. 4. Humenna A. V.

Chemotherapy Efficiency of Phosphonium Heterocyclic Compounds with Pyrimidine Cycle in Models of Generalized Staph Infection. / A. V. Humenna // Actual infectology. - 2016. - Vol. 10, № 1. - P. 19-21. doi:10.22141/2312-413x.1.10.2016.74530. 5. Unwarranted Use Of Broad - Spectrum Antibiotics / M. Low, R.D. Balicer, H. Bitterman [at al.] // Value in Health. - 2014. - Vol. 17, № 3. - P. 281. 6. Moellering R. C. Discovering new antimicrobial agents / R. C. Moellering // International Journal of Antimicrobial Agents. - 2011. - Vol. 37, № 1. - P. 2-9. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.08.018. 7. Procopchuk Z. The Speed of resistance formation of microorganisms to antiseptics / Z. Procopchuk, L. Sorokoumova // Microorganisms in pathogenesis and their drug resistance: International Weigl Conference. - 2003. - № 4. - P. 119.

**ИЗУЧЕНИЕ ТРИФЕНИЛ( $\alpha,\beta$ )  
НАФТИЛМЕТИЛФОСФОНИЙХЛОРИДОВ НА  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ И  
ПРОТИВОГРИБКОВУЮ АКТИВНОСТЬ**

*A.V. Gumenna, D.V. Rotar, O.O. Blinder, P.Y. Tokar*

**Резюме.** Проводились исследования по изучению анти-микробной активности трех препаратов: трифенил (*a, b*) нафтилметилфосфонийхлоридов относительно 14 референтных

штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** фосфониевые соли, трифенилнафтилметилфосфонийхлориды, антимикробная активность.

**STUDY OF TRYPHENYL ( $\alpha,\beta$ )  
NAFTILMETILFOSFONIYHLORIDOV FOR  
ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY**

*A.V. Gumenna, D.V. Rotar, O.O. Blinder, P.Y. Tokar*

**Abstract.** The investigation of three preparations: triphenyl (*a, b*) naftilmetilfosfoniylchlorid pertaining to 14 reference strains of gram-positive and gram-negative microorganisms were conducted.

**Key words:** phosphonium salts trifenilnaftilmetilfosfoniylchlorid, antimicrobial activity.

**HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

*Clin. and experim. pathol. - 2017. - Vol. 16, №1 (59). - P. 72-74.*

*Надійшла до редакції 2.02.2017*

*Рецензент – проф. І.І. Заморський*

© *A.V. Gumenna, D.V. Rotar, O.O. Blinder, P.Y. Tokar, 2017*