

ПЕРВИННИЙ МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ IN VITRO СЕРЕД 5-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ (1,3-ТІАЗОЛІДИН-2-ІЛІДЕН)ПІРИМІДИН-2,4,6-ТРИОНІВ

О.І. Гаврилюк, С.Є. Дейнека, В.Б. Попович

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

Резюме. З метою пошуку нових ефективних антибактеріальних та протигрибкових засобів проведено первинний мікробіологічний скринінг in vitro серед дванадцяти нових 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів.

Мета роботи - провести первинний мікробіологічний скринінг in vitro серед 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів шляхом визначення спектру їх антибактеріальної та протигрибкової дії щодо музейних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій та дріжджоподібних грибів.

Матеріал та методи. Вивчення антимікробних властивостей дванадцяти 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів проведено з використанням загальноприйнятої методики дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі. Як тест-об'єкти для зазначених експрес досліджень використані музейні штами грампозитивних бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885-653).

Результати. Показано, що досліджені сполуки мають протимікробну активність (як антибактеріальною так і протигрибковою). Найвищу активність вони проявляють стосовно дріжджоподібних грибів роду *Candida* - середнє значення мінімальних фунгістатичних концентрацій стосовно референс-штаму *Candida albicans* ATCC 885-653 становило $29,95 \pm 1,30$ мкг/мл, а мінімальні фунгістатичні концентрації при цьому знаходилися в межах від 15,62 мкг/мл до 31,25 мкг/мл.

Висновок. Проведений первинний мікробіологічний скринінг in vitro дозволив встановити, що досліджені 5-функціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-триони мають протимікробну активність, у першу чергу, стосовно дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Ключові слова: 5-функціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-триони, мікробіологічний скринінг, антимікробні властивості.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №3 (65), С.13-18.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.125

E-mail: gavryljuk.olesja@bsmu.edu.ua

ПЕРВИЧНЫЙ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ IN VITRO СРЕДИ 5-ФУНКЦИОНАЛИЗОВАННЫХ (1,3-ТИАЗОЛИДИН-2-ИЛИДЕН) ПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОНОВ

О.И. Гаврилюк, С.Е. Дейнека, В.Б. Попович

Резюме. С целью поиска новых эффективных антибактериальных и противогрибковых средств проведен первичный микробиологический скрининг in vitro среди дванадцати новых 5-функционализованных (1,3-тиазолидин-2-илиден)пиримидин-2,4,6-трионов.

Цель работы. Провести первичный микробиологический скрининг in vitro среди 5-функционализованных (1,3-тиазолидин-2-илиден)пиримидин-2,4,6-трионов путем определения спектра их антибактериального и противогрибкового действия на музейные штаммы грамположительных и грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов.

Материал и методы. Изучение антимикробных свойств дванадцати 5-функционализованных (1,3-тиазолидин-2-илиден)пиримидин-2,4,6-трионов проведено с использованием общепринятой методики двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Как тест-объекты для указанных экспресс исследований использованы музейные штаммы грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* ATCC 25922) и дрожжеподобных грибов (*Candida albicans* ATCC 885-653).

Результаты. Показано, что исследованные соединения обладают противомикробной активностью (как антибактериальной так и противогрибковой). Наибольшую активность они проявляют в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* - среднее значение минимальных фунгистатических концентраций относительно референс-штамма *Candida albicans* ATCC 885-653 составило $29,95 \pm 1,30$ мкг/мл, а минимальные фунгистатические концентрации при этом находились в пределах от 15,62 мкг/мл до 31,25 мкг/мл.

Ключевые слова: 5-функционализованные (1,3-тиазолидин-2-илиден)пиримидин-2,4,6-трионы, микробиологический скрининг, антимикробные свойства.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №3 (65), С.13-18.

Вывод. Проведенный первичный микробиологический скрининг *in vitro* позволил установить, что исследованные 5-функционализованные (1,3-тиазолидин-2-илиден)пиримидин-2,4,6-трионы обладают противомикробной активностью, в первую очередь в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Key words: 5-functionalized (1,3-thiazolidine-2-ylidene) pyrimidine-2,4,6-triones, microbiological screening, antimicrobial properties.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.13-18.

PRIMARY MICROBIOLOGICAL SCREENING IN VITRO OF 5-FUNCTIONALIZED (1,3-TIAZOLIDIN-2-ILIDEN) PYRIMIDIN-2,4,6-TRIONES

O.I. Gavryliuk, S.Ye. Dejneka, V.B. Popovych

Summary. In order to find new effective antibacterial and antifungal agents, a primary microbiological screening *in vitro* was conducted among twelve new 5-functionalized (1,3-thiazolidine-2-ylidene) pyrimidine-2,4,6-triones.

The aim of the research. Perform primary microbiological screening *in vitro* among 5-functionalized (1,3-thiazolidine-2-ylidene) pyrimidine-2,4,6-triones by determining the spectrum of their antibacterial and antifungal effects against museum strains of gram-positive and gram-negative bacteria and yeast-like fungi.

Material and methods. The study of the antimicrobial properties of the twelve 5-functionalized (1,3-thiazolidine-2-ylidene) pyrimidine-2,4,6-triones was carried out using the conventional method of double serial dilutions in a liquid nutrient medium. As a test objects for these rapid studies, the museum strains of gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), gram-negative bacteria (*Escherichia coli* ATCC 25922) and yeast-like fungi (*Candida albicans* ATCC 885-653) have been used.

Results. It was shown that the investigated compounds possess antimicrobial activity (both antibacterial and antifungal). They exhibit the highest activity in relation to yeast-like fungi of the genus *Candida* - the mean value of the minimum fungistatic concentrations relative to the reference strain *Candida albicans* ATCC 885-653 was $29.95 \pm 1.30 \mu\text{g/ml}$, while the minimum fungistatic concentrations were in the range from $15.62 \mu\text{g/ml}$ to $31.25 \mu\text{g/ml}$.

Conclusion. The *in vitro* primary microbiological screening made it possible to establish that the 5-functionalized (1,3-thiazolidine-2-ylidene) pyrimidine-2,4,6-trions tested have antimicrobial activity, especially in yeast-like fungi of the genus *Candida*.

Вступ

Наростаюча резистентність збудників інфекційних захворювань до антимікробних засобів вимагає постійного оновлення номенклатури антимікробних препаратів, оскільки, наприклад, на сьогодні не відомий жоден антибіотик, до якого б не виявлялися стійкі штами мікроорганізмів [1]. Тому пошук нових та ефективних антимікробних агентів є проблемою у всьому світі внаслідок стрімко зростаючого явища стійкості до ліків, яке мотивує дослідників оцінювати все нові антибактеріальні з'єднання [2]. Це зумовлено і тим, що на тлі глобального зростання антибіотикорезистентності спостерігається різке скорочення розробки і випуску на фармацевтичний ринок нових антимікробних препаратів, ефективних щодо проблемних збудників, у тому числі грамнегативних нозокоміальних бактерій, що володіють полі- і панрезистентністю [3]. Крім того, у світі спостерігається зниження запасів ефективних антибіотиків, неадекватний конвеєр нових класів та аналогів, брак інфраструктури відкриття антибіотиків в академічних наукових установах і фармацевтичній галузі та недостатня інфраструктура в промисловості, у зв'язку з чим мало хто має досвід виявлення антибіотиків, особливо нових класів, як результат - занадто мало нових класів та аналогів є в ранній клінічній розробці [4].

Саме тому інтенсифікація розробки і впровадження нових антимікробних препаратів є виходом із ситуації,

що склалася в зв'язку зі зростаючою стійкістю збудників інфекційних захворювань до антимікробних препаратів, а пошук нових антибіотиків і модифікація відомих з метою їх удосконалення є надзвичайно актуальним і залишається одним із головних напрямів сучасної медицини [5,6,7].

Одним із перспективних шляхів пошуку нових високоєфективних антимікробних препаратів є скринінг речовин синтетичної природи [1]. Це зумовлено тим, що синтез нових сполук хоч має емпіричний характер, однак володіє певними перевагами відносно інших підходів до пошуку антимікробних препаратів - це менш витратний шлях, не потребує ідентифікації діючих речовин у разі встановлення такого виду активності, на протилежність сполукам біологічного походження (рослини, гриби, бактерії тощо), дає змогу отримати значну кількість похідних та ін. [1]. Крім того, повністю синтетичні антибіотики зазвичай не викликають такої явної резистентності, як природні препарати [8], а розробка хімічних модифікацій допоможе антимікробним похідним уникати відомих механізмів стійкості.

Привабливими молекулярними платформами для конструювання речовин із комплексом корисних властивостей є 5-ілідензаміщені гетероциклічними фрагментами барбітурової кислоти [9]. З'ясовано, наприклад, що продукти конденсації барбітурової кислоти із арилбензофуранілкетоном відзначаються антимікробними властивостями [10].

Мета роботи

Провести первинний мікробіологічний скринінг *in vitro* серед 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів шляхом визначення спектру їх антибактеріальної та протигрибкової дії щодо музейних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій та дріжджоподібних грибів.

Матеріал та методи дослідження

Для дослідження відібрано дванадцять 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів, які отримано таким чином. Спочатку електрофільною галогеноциклізацією 5-(N-алілтгіокарбамоїл)-барбітурових кислот, отриманих із барбітурових кислот і алілізотіоціанату, синтезовано відповідні 5-йодо(бромо)-метил-(1,3-тіазолідин-2-іліден)-піримідин-2,4,6-триони, а потім 5-галогенометильна група останніх використана для їх спрямованої модифікації низкою S-вмісних функціональних замісників [9]. При цьому будова всіх синтезованих сполук доведена з використанням комплексу сучасних фізико-хімічних методів дослідження: ІЧ-, ЯМР ІН- та ІЗС-спектроскопії і хроматомас-спектрометрії.

Для вивчення антимікробних властивостей досліджуваних сполук використовували загальноприйнятну методику дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі з визначенням мінімальних бактеріостатичних чи фунгістатичних (МБсК, МФсК) і мінімальних бактерицидних чи фунгіцидних (МБцК, МФцК) концентрацій досліджуваних сполук [11]. Як тест-об'єкти для зазначених експрес досліджень використані музейні штами грампозитивних бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885-653), як рідке живильне середовище: для бактерій - м'ясо-пептонний бульйон (МПБ), для грибів - бульйон Сабуро. У 96-лункові плоскодонні планшети вносили 24-годинну суспензію культури мікроорганізмів (з розрахунку 105 КУО/мл для бактерій та 104 КУО/мл для грибів). Матричний розчин досліджуваної сполуки, концентрація якої дорівнювала 2000 мкг/мл, вносили в першу лунку, послідовно отримували розведення в лунках від 1000 мкг/мл до 7,8 мкг/мл. Після цього планшети поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37°C, інкубували 24 год (для грибів - відповідно 30°C, 48 год). Усі досліди супроводжувалися відповідними контролюми: контролем середовища на стерильність, контролем зростання культури в середовищі без препарату. Досліди проводилися тричі з кожною концентрацією сполуки і досліджуваною культурою мікроорганізмів з метою отримання достовірних результатів.

Бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію визначали за найменшою концентрацією досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури. Бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію дослідних речовин встановлювали за результатами висіву вмісту лунок планшети з розведеннями на відповідні щільні поживні середовища.

Результати та їх обговорення

Проведений первинний мікробіологічний скринінг *in vitro* дав змогу встановити, що всі досліджені 5-функціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-триони виявляють протимікробну активність. Результати дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності синтезованих сполук наведені в табл.

Як видно з даних, наведених у табл., мінімальна бактеріостатична кон-центрація досліджених 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів знаходяться в межах 62,5 - 125 мкг/мл. Вказані концентрації досліджені сполуки проявляли як стосовно грампозитивного *S. aureus* ATCC 25923, так і грамнегативної *E. coli* ATCC 25922. При цьому лише сполуки 1 та 3 проявили бактеріостатичну дію стосовно *S. aureus* ATCC 25923 на рівні 62,5 мкг/мл, а в решті випадків мінімальна бактеріостатична концентрація досліджених 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів була на рівні 125 мкг/мл як щодо *S. aureus* ATCC 25923, так і *E. coli* ATCC 25922.

Встановлено, що досліджені сполуки проявляють вищу протигрибкову активність (табл.). Так, мінімальні фунгістатичні концентрації 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів стосовно дріжджоподібних грибів *Candida albicans* ATCC 885-653 знаходилися в межах від 15,62 мкг/мл до 31,25 мкг/мл. Найвищу антикандидозну активність проявила сполука 7, мінімальна фунгістатична концентрація якої стосовно *Candida albicans* ATCC 885-653 становила 15,62 мкг/мл.

Мінімальні бактерицидні концентрації досліджених 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів стосовно *S. aureus* ATCC 25923 знаходилися в межах 125 - 250 мкг/мл. При цьому мінімальні бактерицидні концентрації у 75 % випадків дорівнювали їх мінімальним бактеріостатичним концентраціям, а в решті 25 % випадків перевищували їх удвічі (табл.).

Стосовно грамнегативного референс-штаму *E. coli* ATCC 25922 мінімальні бактерицидні концентрації досліджених сполук також знаходилися в межах від 125 мкг/мл до 250 мкг/мл. Мінімальні бактерицидні концентрації 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів стосовно цього штаму в третині випадків перевищували мінімальні бактеріостатичні концентрації удвічі, а в решті 66,67 % випадків дорівнювали їм.

Подібні закономірності виявлено і у випадку мінімальних фунгіцидних концентрацій досліджених сполук стосовно *Candida albicans* ATCC 885-653, які становили від 15,62 мкг/мл до 62,5 мкг/мл і в 66,67 % випадків дорівнювали їх мінімальним фунгістатичним концентраціям, а в решті 33,33 % випадків перевищували їх удвічі (табл.).

Проведений порівняльний аналіз вираженості антибактеріальної (стосовно грампозитивних та грамнегативних бактерій) та протигрибкової (стосовно дріжджоподібних грибів роду *Candida*) активності 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів засвідчив таке (рис.).

Встановлено, що найвищу активність проявляють

Антимікробна активність 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів (мкг/мл)

№ сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1	62,5	125	125	125	31,25	31,25
2	125	125	125	125	31,25	31,25
3	62,5	125	125	125	31,25	62,5
4	125	125	125	125	31,25	31,25
5	125	125	125	250	31,25	31,25
6	125	125	125	125	31,25	31,25
7	125	125	125	250	15,62	15,62
8	125	125	125	250	31,25	31,25
9	125	125	125	250	31,25	31,25
10	125	250	125	125	31,25	62,5
11	125	125	125	125	31,25	62,5
12	125	125	125	125	31,25	62,5

Примітки: МБсК - мінімальна бактериостатична концентрація, МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація, МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація, МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

досліджені сполуки стосовно дріжджоподібних грибів роду *Candida* - середні значення мінімальних фунгістатичних концентрацій стосовно цього референс-штаму становило $29,95 \pm 1,30$ мкг/мл.

Значно нижчу активність 5-функціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-триони проявили стосовно досліджених референс-штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій - середні значення мінімальних фунгістатичних концентрацій стосовно *S. aureus* ATCC 25923 і *E. coli* ATCC 25922 становили відповідно $114,58 \pm 7,02$ мкг/мл та 125 мкг/мл.

Виявлену закономірність щодо переважання протирибкової дії досліджуваних сполук над їх антибактеріальною дією підтверджують і встановлені нами середні значення мінімальних фунгіцидних концентрацій 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів стосовно *Candida albicans* ATCC 885-653 та їх мінімальних бактерицидних концентрацій стосовно *S. aureus* ATCC 25923 і *E. coli* ATCC 25922, які становили відповідно $40,36 \pm 4,89$ мкг/мл, $135,42 \pm 10,42$ мкг/мл та $166,67 \pm 17,77$ мкг/мл (рис.).

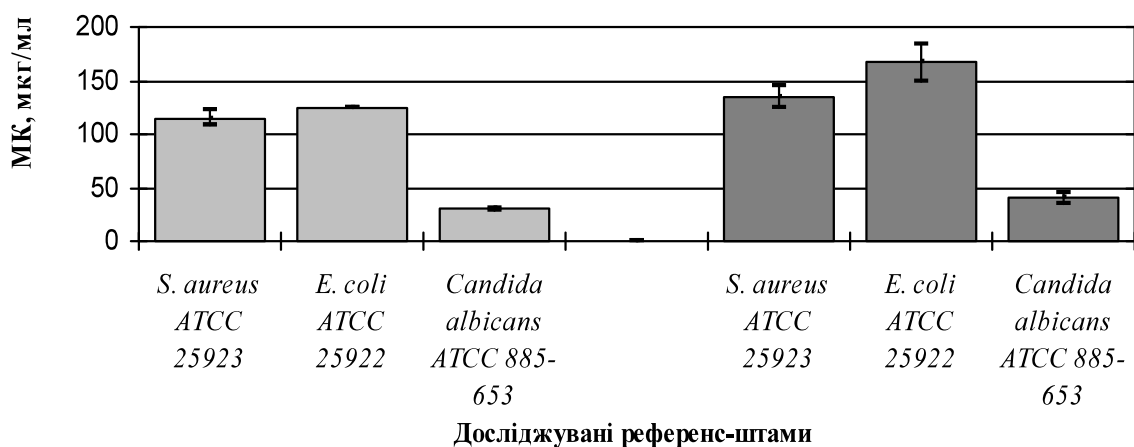


Рисунок. Величини мінімальних бактериостатичних/фунгістатичних (світлі стовпчики) та бактерицидних/фунгіцидних (темні стовпчики) концентрацій 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів стосовно досліджуваних референс-штамів (мкг/мл)

Висновок

Проведений первинний мікробіологічний скринінг *in vitro* дозволив встановити, що досліджені 5-функціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-триони виявляють протимікробну активність. Найвищу активність проявляють досліджені сполуки стосовно дріжджоподібних грибів роду *Candida* - середнє значення мінімальних фунгістатичних концентрацій стосовно референс-штаму *Candida albicans* ATCC 885-653 становило $29,95 \pm 1,30$ мкг/мл, а мінімальні фунгістатичні концентрації знаходилися в межах від 15,62 мкг/мл до 31,25 мкг/мл.

Перспективи подальших досліджень

Виявлена нами антимікробна активність 5-функціоналізованих (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-трионів дозволяє рекомендувати продовження пошуку більш ефективних протимікробних засобів серед цієї групи сполук, у першу чергу, з вираженою протигрибовою дією.

Список літератури

- 1.Крючко Т.О., Ткаченко О.Я. Шляхи подолання антибіотико-резистентності в педіатрії. *Здоров'є ребенка*. 2012;1:101-4.
- 2.Davin-Regli A, Pages JM. Cross-resistance between biocides and antimicrobials: an emerging question. *Rev Sci Tech*. я2012; 31(1):89-104. doi: 10.20506/rst.31.1.2101
3. Antimicrobial Resistance [Internet]. WHO; 2018 [cited 2018 Aug 03]. Available from: <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>
- 4.Kamibayashi T, Harasawa K, Maze M. Alpha-2 adrenergic agonists. *Can J Anaesth* [Internet]. 1997[cited 2018 Jul 29];44(1): R13-R22. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F03022261.pdf>
- 5.Свижак В.К. Антимикробная активность новых производных 2,4-дизамещенных 1-арил-имидазол-5-метилкарбинолов. В: Материалы 71-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междуна. участием Актуальные проблемы современной медицины; 2017 Май 18-19; Самарканд. Проблемы биологии и медицины. 2017;2:1:451.
- 6.Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, et al. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. *Bioorg Med Chem*. 2013;20(19):5678-98. doi: 10.1016/j.bmc.2012.04.045
- 7.Qu XY, Hu TT, Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. *Brag J Infect Dis*. 2015;19(2):156-62. doi: 10.1016/j.bjid.2014.10.010
8. Бабкіна М.М. Вивчення антибактеріальних властивостей нових модифікованих гетероциклічних сполук. *Біологія тварин*. 2012;14(1-2):580-4.
- 9.Літвінчук М.Б., Бентя А.В., Сливка Н.Ю., Вовк М.В. 5-функціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-триони. *Український хімічний журнал*. 2017;83(9/10):90-9.
- 10.Kenchappa R, Bodke YD, Asha B, Telkar S, Sindhe MA.

Відомості про авторів

Гаврилук О.І. - асистент кафедри мікробіології та вірусології, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці
 Дейнека С.Є., д.мед.н., професор, зав. кафедри мікробіології та вірусології, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці
 Попович В.Б. - асистент кафедри мікробіології та вірусології, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Сведения об авторах:

Гаврилук О.И. - ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина.
 Дейнека С.Е., д.мед.н., профессор, зав. кафедры микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина.

Synthesis, antimicrobial, and antioxidant activity of benzofuran barbitone and benzofuran thiobarbitone derivatives. *Med. Chem. Res*. 2014;23(6): 3065-81.

11.Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2007 [цитовано 2018 Сер 03]. 63 с. Доступно: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>

References

- 1.Kryuchko TO, Tkachenko OYA. Shliakhy podolannia antybiotykorezystentnosti v pediatrii [Ways of antibiotic resistance overcoming in pediatrics]. *Child's Health*. 2012;1:101-4. (in Ukrainian).
2. Davin-Regli A, Pages JM. Cross-resistance between biocides and antimicrobials: an emerging question. *Rev Sci Tech*. 2012; 31(1):89-104. doi: 10.20506/rst.31.1.2101
- 3.Antimicrobial Resistance [Internet]. WHO; 2018 [cited 2018 Aug 03]. Available from: <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antimicrobial-resistance>
- 4.Kamibayashi T, Harasawa K, Maze M. Alpha-2 adrenergic agonists. *Can J Anaesth* [Internet]. 1997[cited 2018 Jul 29];44(1): R13-R22. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F03022261.pdf>
- 5.Svizhak VK. Antimikrobnaya aktivnost' novykh proizvodnykh 2,4-dizameshchennykh 1-aril-imidazol-5-metilkarbinolov [Antimicrobial activity of new derivatives of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-methylcarbinols]. V: *Materialy 71-y nauch.-prakt. konf. studentov i molodykh uchenykh s mezhdun. uchastiem Aktual'nye problemy sovremennoy meditsiny*; 2017 May 18-19; Samarkand. *Problems of biology and medicine*. 2017; 2,1:451. (in Russian).
- 6.Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, et al. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. *Bioorg Med Chem*. 2013;20(19):5678-98. doi: 10.1016/j.bmc.2012.04.045
- 7.Qu XY, Hu TT, Zhou W. A meta-analysis of efficacy and safety of doripenem for treating bacterial infections. *Brag J Infect Dis*. 2015;19(2):156-62. doi: 10.1016/j.bjid.2014.10.010
- 8.Babkina MM. Vyvchennia antybakterial'nykh vlastyvostei novykh modyfikovanykh heterotsyklichnykh spoluk [Investigation of the antimicrobial action of the new synthesized modified compounds]. *Animal Biology*. 2012;14(1-2):580-4.
- 9.Litvinchuk MB, Bentia AV, Slyvka Nlu, Vovk MV. 5-funktionalizovani (1,3-tiazolidyn-2-iliden)pyrimidyn-2,4,6-tryony [5-functionalized (1,3-thiazolidine-2-ylidene) pyrimidine-2,4,6-triones]. *Ukrainian Chemistry Journal*. 2017;83(9/10):90-9. (in Ukrainian).
- 10.Kenchappa R, Bodke YD, Asha B, Telkar S, Sindhe MA. Synthesis, antimicrobial, and antioxidant activity of benzofuran barbitone and benzofuran thiobarbitone derivatives. *Med. Chem. Res*. 2014;23(6): 3065-81.
- 11.Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" [On Approval of Methodical Instructions "Determination of Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Preparations"]. *Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05.04.2007* [Internet]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2007 [tsytovano 2018 Ser 03]. 63 p. Dostupno: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958> (in Ukrainian).

Попович В.Б. - ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина.

Information about authors:

Gavryliuk O.I. - assistant professor of the Department of microbiology and virology, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Dejneka S.Ye. - doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of microbiology and virology, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Popovych V.B. - assistant professor of the Department of microbiology and virology, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 16.08.2018

Рецензент – проф. І.А. Пlesh

© О.І. Гаврилюк, С.С. Дейнека, В.Б. Попович, 2018
