

## Експрес-оцінювання антимікробної дії тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних

В. К. Свіжак, С. Є. Дейнека, В. О. Черноус

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

**Мета роботи** – дослідити *in vitro* антимікробну дію тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних як передумову дальшого цілеспрямованого синтезу нових сполук із прогнозованими протимікробними властивостями.

**Матеріали та методи.** Експрес-оцінюванню антимікробної дії підлягало 25 нових сполук хімічного синтезу – тіосемикарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деякі їхні похідні. Дослідження антибактеріальної та протигрибкової дії досліджуваних сполук щодо референс-штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій і дріжджоподібних грибів виконано з використанням загальноприйнятої методики дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі та визначенням мінімальних бактериостатичних чи фунгістатичних і мінімальних бактерицидних чи фунгіцидних концентрацій.

**Результати.** Мікробіологічні дослідження дали можливість встановити, що вивчені сполуки проявляють помірну протимікробну активність: мінімальні бактериостатичні концентрації переважної більшості з них щодо референс-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Escherichia coli* ATCC 25922 були в межах 31,25–62,5 мкг/мл, а мінімальні бактерицидні концентрації перевищували їх у два – чотири рази та перебували на рівні 62,5–500 мкг/мл. Досліджуючи антикандидозну активність тіосемикарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних, виявили, що вона перевищує їхню антибактеріальну дію. Мінімальні фунгістатичні концентрації для переважної більшості (84 %) досліджених сполук щодо *Candida albicans* ATCC 885–653 перебували в межах від 15,62 до 31,25 мкг/мл, а мінімальні фунгіцидні концентрації – від 15,62 до 250 мкг/мл відповідно. Встановлено, що введення в положення 2 імідазольного циклу азидної групи знижує бактерицидну активність сполук удвічі, а введення тiazолідонового фрагмента – вчетверо.

**Висновки.** Тіосемикарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деякі їхні похідні проявляють антимікробну активність як щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, так і щодо дріжджоподібних грибів. Встановили: антимікробна активність сполук, що досліджували, залежить від їхньої хімічної структури. Результати є передумовою для подальшого цілеспрямованого синтезу нових сполук із прогнозованими протимікробними властивостями.

**Ключові слова:** тіосемикарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів, антимікробні властивості, антибактеріальні сполуки, протигрибкова дія.

**Запорізький медичний журнал.** – 2017. – Т. 19, № 4(103). – С. 509–516

**DOI:** 10.14739/2310-1210.2017.4.105279

**E-mail:** sd@bsmu.edu.ua

## Экспресс-оценка антимикробного действия тиосемикарбазонов 2,4-дизамещённых 1-арил-имидазол-5-карбальдегидов и некоторых их производных

В. К. Свижак, С. Е. Дейнека, В. А. Черноус

**Цель работы** – исследовать *in vitro* антимикробное действие тиосемикарбазонов 2,4-дизамещённых 1-арил-имидазол-5-карбальдегидов и некоторых их производных в качестве предпосылки дальнейшего целенаправленного синтеза новых соединений с прогнозируемыми противомикробными свойствами.

**Материалы и методы.** Экспресс-оценке антимикробного действия подлежали 25 новых соединений химического синтеза – тиосемикарбазоны 2,4-дизамещённых 1-арил-имидазол-5-карбальдегидов и некоторые их производные. Исследование антибактериального и противогрибкового действия исследуемых соединений на референс-штаммы грамположительных и грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов проведено с использованием общепринятой методики двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде и определением минимальных бактериостатических или фунгистатических и минимальных бактерицидных или фунгицидных концентраций.

**Результаты.** Микробиологические исследования позволили установить, что изученные соединения проявляют умеренную противомикробную активность: минимальные бактериостатические концентрации подавляющего большинства из них относительно референс-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Escherichia coli* ATCC 25922 находились в пределах 31,25–62,5 мкг/мл, а минимальные бактерицидные концентрации в два – четыре раза их превышали и были на уровне 62,5–500 мкг/мл. При исследовании антикандидозной активности тиосемикарбазонов 2,4-дизамещённых 1-арил-имидазол-5-карбальдегидов и некоторых их производных обнаружено, что она превышает их антибактериальное действие. Минимальные фунгистатические концентрации для подавляющего большинства (84 %) исследованных соединений по отношению к *Candida albicans* ATCC 885–653 находились в пределах от 15,62 до 31,25 мкг/мл, а минимальные фунгицидные концентрации – от 15,62 до 250 мкг/мл соответственно. Установлено, что введение в положение 2 имидазольного цикла аридной группы снижает бактерицидную активность соединений вдвое, а введение тiazолідонового фрагмента – в 4 раза.

**Выводы.** Тиосемикарбазоны 2,4-дизамещённых 1-арил-имидазол-5-карбальдегидов и некоторые их производные проявляют антимикробную активность как в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, так и в отношении дрожжеподобных грибов. Установлено, что антимикробная активность исследованных соединений зависит от их химической структуры. Результаты являются предпосылкой для дальнейшего целенаправленного синтеза новых соединений с прогнозируемыми противомикробными свойствами.

**Ключевые слова:** тиосемикарбазоны 2,4-дизамещённых 1-арил-имидазол-5-карбальдегидов, антимикробные свойства, антибактериальные соединения, противогрибковое действие.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 19, № 4(103). – С. 509–516

**Key words:**

thiosemicarbazones of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-carbaldehydes, antimicrobial properties, antibacterial compounds, antifungal action.

Zaporozhye medical journal 2017; 19 (4), 509–516

**Express assessment of thiosemicarbazones of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-carbaldehydes and some of their derivatives antimicrobial activity**

V. K. Svizhak, S. Ye. Dejneka, V. A. Chornous

**Aim** – to investigate antimicrobial activity of thiosemicarbazones of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-carbaldehydes and certain their derivatives in vitro as a precondition for further targeted synthesis of new compounds with predicted antimicrobial properties.

**Material and methods.** Up to 25 new chemical compounds of chemical synthesis underwent an express evaluation of antimicrobial activity – thiosemicarbazones of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-carbaldehydes and some of their derivatives. Study of antibacterial and antifungal action of the compounds on reference strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria and yeasts was conducted using common methods of twofold serial dilutions in liquid culture medium and determination of the minimal fungistatic and bacteriostatic or bactericidal and minimal fungicidal concentrations.

**Results.** Conducted microbiological study has revealed that the tested compounds showed moderate antimicrobial activity – minimal bacteriostatic concentration of the vast majority of them regarding the reference strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Escherichia coli* ATCC 25922 was in the range of 31.25–62.5 mg/ml, and the minimal bactericidal concentration was two – four times higher and were 62.5–500 mg/ml. In the study of thiosemicarbazones of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-carbaldehydes and some of their derivatives anticandida activity it has been found that it exceeded their antibacterial activity. Minimal fungistatic concentration for the vast majority (84 %) of the investigated compounds on *Candida albicans* ATCC 885–653 was in the range of 15.62 to 31.25 mg/ml, and the minimal fungicidal concentrations, respectively, from 15.62 to 250 mg/ml. It has been established that the introduction of the azide group cycle in the position 2 of imidazole cycle reduced bactericidal activity twice and the introduction of thiazolide fragment – by 4 times.

**Conclusions.** Thiosemicarbazones of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-carbaldehydes and some of their derivatives show antimicrobial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria and yeast-like fungi. It has been established that the antimicrobial activity of the studied compounds depended on their chemical structure. The results are a prerequisite for further targeted synthesis of new compounds with predicted antimicrobial properties.

Стойкість мікроорганізмів до антибіотиків становить загрозу для здоров'я людей у всьому світі [1,2] та є глобальною проблемою [3–5]. Висхідне використання антибіотиків протягом останніх 50 років спричинило селективний тиск на чутливі бактерії та, можливо, сприяло виживанню стійких штамів [6]. Еволюція виникнення та поширення генів стійкості до антибіотиків ще погано вивчені [2]. За останні кілька років стійкість до антибіотиків різко зростає й натеper досягла такого рівня, що життя майбутніх пацієнтів у реальній небезпеці [7].

Хоча резистентність до антибіотиків стала серйозною загрозою для здоров'я людини, це явище значною мірою ігнорується [8]. Тому суспільство стурбоване не тільки зростаючою стійкістю мікроорганізмів до антимікробних засобів, але й відсутністю нових антибіотиків та особливо – відсутністю інтересу з боку фармацевтичних компаній щодо їхньої розробки й впровадження в медичну практику [4].

Для боротьби з лікарською стійкістю патогенних мікроорганізмів необхідні нові антибіотики [9,10]. Однак, попри те, що розробки нових антибіотиків є наріжними каменями підходу суспільства в боротьбі зі стійкістю та повинні бути продовженими, науково-дослідні й дослідно-конструкторські роботи щодо антибіотиків продовжують уповільнюватись [11]. Тому необхідно стимулювати та прискорювати розробку нових антибактеріальних препаратів, що відповідають потребам пацієнтів. Таким був й один із висновків, що спільно зроблений на початку вересня 2016 р. Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA), Управлінням із контролю за харчовими продуктами й лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA) та Агентством лікарських засобів і засобів медичного призначення Японії (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency – PMDA).

Надзвичайно перспективною групою хімічних сполук для пошуку нових ефективних антимікробних засобів є

похідні імідазолів, у тому числі карбофункціоналізовані похідні імідазолу, що проявляють протигрибкові та антибактеріальні властивості [12].

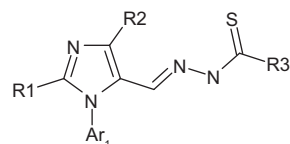
Зважаючи на те, що значна кількість функціоналізованих, у тому числі карбофункціоналізованих похідних імідазолу проявляє антибактеріальну та протигрибкову дію, дослідження антимікробних властивостей їхніх нових представників залишається пріоритетним.

**Мета роботи**

Вивчити антимікробну дію тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних щодо референс-штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій і дріжджоподібних грибів.

**Матеріали і методи дослідження**

Експрес-оцінюванню антибактеріальної та протикандидозної дії підлягало 25 нових сполук хімічного синтезу: тіосемікарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деякі їхні похідні такої загальної формули:



Тіосемікарбазони 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деякі їхні похідні синтезовані на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» канд. хім. наук В. О. Чорноусом і канд. хім. наук А. М. Грозав. Будова сполук підтверджена фізико-хімічними методами аналізу: ЯМР1Н спектроскопією, хромато-мас-спектро-

метрією. Вони є твердими, кристалічними сполуками білого або жовтуватого кольору, без запаху, малорозчинні у воді, 96 % спирті, добре розчинні в диметилсульфоксиді (ДМСО), диметилформаміді (ДФФА). Для приготування розчинів тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних використовували 0,1 мл ДМСО та стерильну дистильовану воду, доводячи матричний розчин до 1000 мкг/мл. Конкретні хімічні формули цих сполук наведені в таблиці 1.

Експрес-оцінювання антибактеріальної та протигрибкової дії досліджуваних сполук виконано з використанням загальноприйнятої методики дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі [13]. До 96 лункових полістиролових планшетів вносили по 0,05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (1 мл м'ясо-пептонного бульйону містив  $10^5$  КУО/мл; для грибів використовували  $10^4$  КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро). Контроль оптичної густини під час приготування мікробної суспензії мікроорганізму, що досліджували, здійснювався денситометрично за допомогою денситометра DEN-1 Biosan. Далі в першу лунку вносили 0,05 мл матричного розчину дослідної речовини, концентрація якого дорівнювала 1000 мкг/мл. Після перемішування переносили по 0,05 мл у наступні лунки першого ряду, в такий спосіб отримували розведення від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент у наступних рядах лунок із наступними дослідними сполуками, а на інших планшетах – із наступними тест-культурами мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37 °С, інкубували 24 години (для грибів – 28 °С, 48 годин відповідно).

Визначались мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні (МБСК, МФСК) і мінімальні бактерицидні чи

фунгіцидні (МБЦК, МФЦК) концентрації тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних щодо референс-штамів грампозитивних бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамотрибних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653). Найменшу концентрацією досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури, приймали за бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію. За результатами висіву вмісту лунок планшетів із розведеннями на відповідні щільні поживні середовища (для бактерій – м'ясо-пептонний агар, для грибів – щільне середовище Сабуро) встановлювали бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію дослідних сполук.

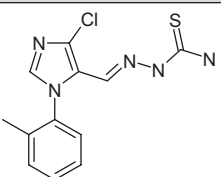
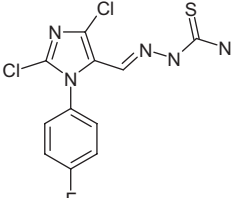
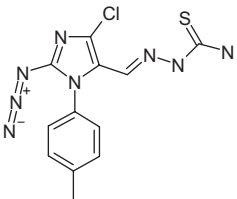
Усі досліди супроводжували відповідним контролем, а для одержання вірогідних результатів експерименти проводили тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів. Статистичне опрацювання результатів здійснили з використанням пакета статистичного аналізу BioStat.

## Результати та їх обговорення

Мікробіологічні дослідження дали можливість встановити, що синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну активність. Результати експрес-оцінювання антибактеріальної та протикандидозної дії тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних щодо референс-штамів грампозитивних і грамотрибних бактерій і дріжджоподібних грибів наведені в таблиці 1.

Дані (табл. 1) показують, що мінімальна бактеріостатична концентрація (МБСК) досліджених тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів

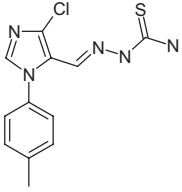
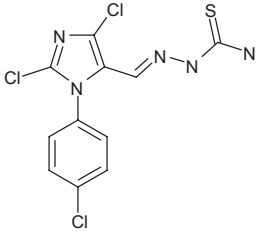
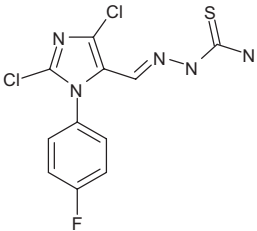
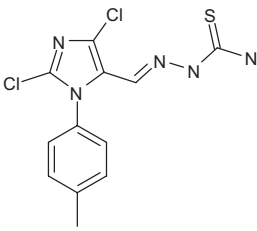
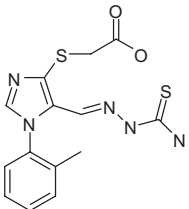
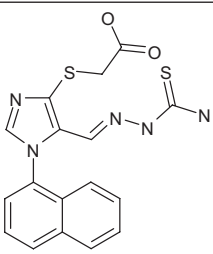
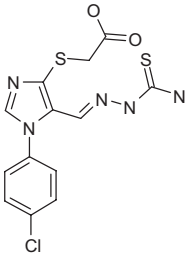
**Таблиця 1.** Структура та антимікробна активність тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних (мкг/мл)

Шифр сполуки	Хімічна формула 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
1574		62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5
1576		62,5	250	31,25	62,5	31,25	62,5
1577		31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	125

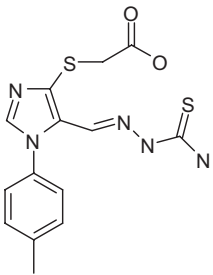
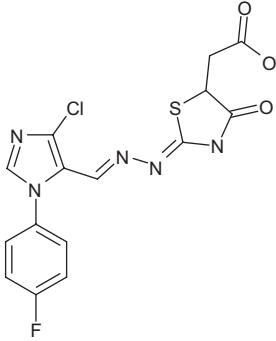
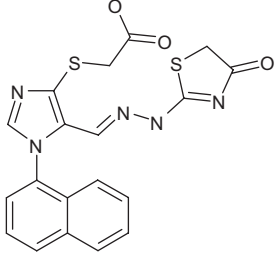
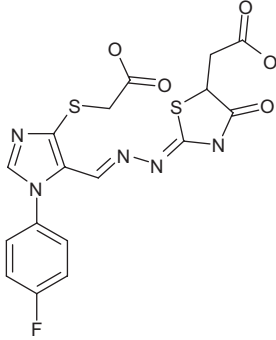
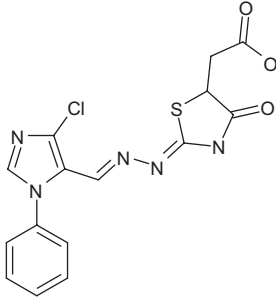
Продовження табл. 1.

Шифр сполуки	Хімічна формула 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
1578		62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5
1579		31,25	62,5	62,5	250	15,62	15,62
1580		62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
1581		31,25	62,5	31,25	62,5	15,62	15,62
1582		62,5	62,5	31,25	62,5	15,62	31,25
1583		31,25	62,5	62,5	62,5	15,62	31,25
1584		31,25	125	62,5	125	15,62	31,25
1585		62,5	125	62,5	250	31,25	125
1898		62,5	250	250	250	15,62	15,62

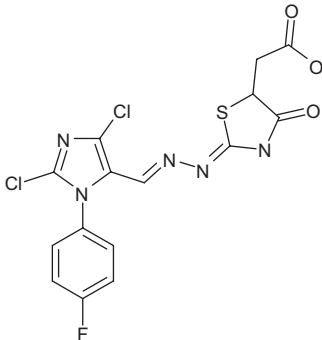
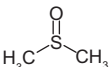
Продовження табл. 1.

Шифр сполуки	Хімічна формула 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
1899		62,5	250	62,5	250	15,62	15,62
1900		62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
1901		62,5	125	62,5	125	31,25	31,25
1902		62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
2280		62,5	250	62,5	250	15,62	15,62
2282		62,5	62,5	62,5	250	15,62	15,62
2283		125	250	125	250	15,62	15,62

Продовження табл. 1.

Шифр сполуки	Хімічна формула 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
2279		62,5	125	125	250	15,62	31,25
1911		62,5	125	62,5	250	62,5	250
2331		62,5	62,5	250	250	250	250
2344		125	250	125	250	31,25	62,5
1865		125	500	62,5	250	15,62	31,25

Продовження табл. 1.

Шифр сполуки	Хімічна формула 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
1913		250	250	62,5	125	62,5	125
Контроль (p-н ДМСО)		> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000

**МБсК:** мінімальна бактеріостатична концентрація; **МБцК:** мінімальна бактерицидна концентрація; **МФсК:** мінімальна фунгістатична концентрація; **МФцК:** мінімальна фунгіцидна концентрація.

і деяких їхніх похідних стосовно грампозитивних бактерій (*S. aureus* ATCC 25923) перебуває в доволі широких межах: від 31,25 до 250 мкг/мл. Однак переважна більшість (84 %) сполук мали МБсК щодо цього референс-штаму на рівні 31,25–62,5 мкг/мл. І тільки сполуки 2283, 2344 та 1865, що містять у своїй структурі тіазолідоновий фрагмент, мали МБсК щодо *S. aureus* ATCC 25923 на рівні 125 мкг/мл, а сполука 1913, що додатково містить атом Хлору в положенні 2 імідазольного циклу, – на рівні 250 мкг/мл.

Подібні закономірності виявлені під час вивчення антибактеріальної дії тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних стосовно *E. coli* ATCC 25922. МБсК вказаних сполук при цьому також перебувало в доволі широких межах – від 31,25 до 250 мкг/мл. Однак переважна більшість (80 %) сполук, що досліджували, мали МБсК щодо цього референс-штаму на рівні 31,25–62,5 мкг/мл. Показово, сполуки 2283, 2279 та 2344, що містять у положенні 4 імідазольного циклу фрагмент тіоцтової кислоти, виявляли МБсК щодо *E. coli* ATCC 25922 на рівні 125 мкг/мл, а сполука 2331 – на рівні 250 мкг/мл.

Мінімальні бактерицидні концентрації тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних, як правило, у два – чотири рази перевищували їхні мінімальні бактеріостатичні концентрації та перебували на рівні 62,5–500 мкг/мл (табл. 1). У 14 % випадків мінімальні бактерицидні концентрації сполук були рівними їхнім мінімальним бактеріостатичним концентраціям.

Досліджуючи антикандидозну активність тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних, встановили, що вона перевищує їхню антибактеріальну дію (табл. 1). Так, мінімальні фунгістатичні концентрації (МФсК) для переважної більшості (84 %) сполук, що дослідили, стосовно *C. albicans* ATCC 885–653 перебували в межах від 15,62 до 31,25 мкг/мл. Тільки сполука 1577, що містить у поло-

женні 2 азидну групу, та сполуки 1911 і 1913, котрі містять тіазолідоновий фрагмент, проявили нижчу протигрибкову дію: їхня МФсК – 62,5 мкг/мл.

Мінімальні фунгіцидні концентрації (МФцК) тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних перебували в межах від 15,62 до 250 мкг/мл (табл. 1). При цьому в 36 % випадків МФцК були рівними МФсК, у 56 % випадків переважали їх удвічі, й тільки у 8 % випадків – більшими вчетверо.

Під час дослідження залежності структура – антимікробна активність встановили, що введення в положення 2 імідазольного циклу азидної групи знижує бактерицидну активність сполук удвічі, а введення тіазолідонового фрагмента – вчетверо.

## Висновки

1. Мінімальні бактеріостатичні концентрації переважної більшості досліджених тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних щодо референс-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Escherichia coli* ATCC 25922 перебувають у межах 31,25–62,5 мкг/мл.

2. Під час дослідження антикандидозної активності тіосемікарбазонів 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів і деяких їхніх похідних встановили, що вона перевищує їхню антибактеріальну дію. Мінімальні фунгістатичні концентрації для переважної більшості (84 %) досліджених сполук щодо *Candida albicans* ATCC 885–653 перебували в межах від 15,62 до 31,25 мкг/мл, а мінімальні фунгіцидні концентрації – від 15,62 до 250 мкг/мл відповідно.

3. Встановили, що антимікробна активність сполук, що досліджували, залежить від їхньої хімічної структури. Так, введення в положення 2 імідазольного циклу азидної групи знижує бактерицидну активність сполук удвічі, а введення тіазолідонового фрагмента – вчетверо.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати, що одержали, є передумовою для подальшого ціле-спрямованого синтезу нових сполук із прогнозованими протимікробними властивостями.

**Список літератури**

[1] Tackling antibiotic resistance: the environmental framework / T. Berendonk, C. Manaia, C. Merlin et al. // *Nature Reviews Microbiology*. – 2015. – Vol. 13. – P. 310–317.

[2] Willems R. EVOTAR-Evolution and Transfer of Antibiotic Resistance-FP7 Project / R. Willems // *Impact*. – 2016. – Vol. 2016. – №1. – P. 28–30.

[3] Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome / K. Bhullar, N. Waglechner, A. Pawlowski et al. // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – Issue 4. – e34953.

[4] Amabile-Cuevas C.F. Antibiotics and Antibiotic Resistance in the Environment / C.F. Amabile-Cuevas. – Mexico, 2015. – P. 121.

[5] Pei R. Revised Model for Antibiotic Resistance in a Hospital / R. Pei, M. Joyner, J. Knisley // *East Tennessee state university*. – 2015. – 39 p.

[6] A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance / B. Bell, F. Schellevis, E. Stobberingh et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 14. – P. 13.

[7] Ready for a world without antibiotics? The pensières antibiotic resistance call to action / J. Carlet, V. Jarlier, S. Harbarth et al. // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. – 2012. – Vol. 1(1). – P. 36–41.

[8] Marti E. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance / E. Marti, E. Variatza, J. Balcazar // *Trends in microbiology*. – 2014. – Vol. 22. – Issue 1. – P. 36–41.

[9] Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance / K. Lewis // *Springer Berlin Heidelberg*. – 2012. – Vol. 211. – P. 121–133.

[10] Sengupta S. The multifaceted roles of antibiotics and antibioticresistance in nature / S. Sengupta, M.K. Chattopadhyay, H.-P. Grossart // *Frontiers in microbiology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 47.

[11] Spellberg B. The Future of Antibiotics and Resistance / B. Spellberg, J.G. Bartlett, D.N. Gilbert // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 299–302.

[12] Synthesis and biological activity of 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehyde thiosemicarbazones / V.A. Chornous, A.N. Grozav, L.D. Todoriko, M.V. Vovk // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2014. – Vol. 47. – №10. – С. 524–526.

[13] Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : методичні вказівки 9.9.5-143-2007. – К. : МОЗ України, 2007. – 63 с.

**References**

[1] Berendonk, T., Manaia, C., Merlin, C., Fatta-Kassinos, D., Cytryn, E., Walsh, F., et al. (2015). Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Reviews Microbiology*, 13, 310–317. doi: 10.1038/nrmicro3439.

[2] Willems, R. (2016). EVOTAR-Evolution and Transfer of Antibiotic Resistance-FP7 Project. *Impact*, 1, 28–30. doi: https://doi.org/10.21820/23987073.2016.1.28.

[3] Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E., Johnston, M., Barton, H. A. & Wright, G. D. (2012). Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS ONE*, 7(4), 1 e34953. doi: 10.1371/journal.pone.0034953.

[4] Amabile-Cuevas, C. F. (2015). *Antibiotics and Antibiotic Resistance in the Environment*. Mexico.

[5] Pei, R., Joyner, M., & Knisley, J. (2015). Revised Model for Antibiotic Resistance in a Hospital. *East Tennessee state university*.

[6] Bell, B. G., Schellevis, F., Stobberingh, E., Goossens, H. & Pringle, M. (2014). A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases*, 14, 13. doi: 10.1186/1471-2334-14-13.

[7] Carlet, J., Jarlier, V., Harbarth, S., Voss, A., Goossens, H., & Pittet, D. (2012). Ready for a world without antibiotics? The pensières antibiotic resistance call to action. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 1(1), 11. doi: 10.1186/2047-2994-1-11.

[8] Marti, E., Variatza, E., & Balcazar, J. (2014). The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in microbiology*, 22(1), 36–41. doi: 10.1016/j.tim.2013.11.001.

[9] Lewis, K. (2012). Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. *Springer Berlin Heidelberg*, 211, 121–133. doi: 10.1007/978-3-642-28951-4\_8.

[10] Sengupta, S., Chattopadhyay, M. K., & Grossart, H-P. (2013). The multifaceted roles of antibiotics and antibioticresistance in nature. *Frontiers in microbiology*, 4, 47. doi: 10.3389/fmicb.2013.00047.

[11] Spellberg, B., Bartlett, J. G., & Gilbert, D. N. (2013). The Future of Antibiotics and Resistance. *N. Engl. J. Med.*, 368, 299–302. doi: 10.1056/NEJMp1215093.

[12] Chornous, V. A., Grozav, A. N., Todoriko, L. D., & Vovk, M. V. (2014) Synthesis and biological activity of 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehyde thiosemicarbazones. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47(10), 524–526. doi:10.1007/s11094-014-0996-8.

[13] (2007). *Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmv do antybakterialnykh preparativ [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics]*. Kyiv: MOZ Ukrainy. [in Ukrainian].

**Відомості про авторів:**

Свижак В. К., аспірант каф. мікробіології та вірусології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.  
 Дейнека С. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології та вірусології, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.  
 Черноус В. О., канд. хім. наук, доцент каф. медичної та фармацевтичної хімії, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах:**

Свижак В. К., аспирант каф. микробиологии и вирусологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.  
 Дейнека С. Е., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии и вирусологии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.  
 Черноус В. А., канд. хим. наук, доцент каф. медицинской и фармацевтической химии, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

**Information about authors:**

Svzhak V. K., MD, Postgraduate Student, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.  
 Dejneka S. Ye., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.  
 Chornous V. A., PhD, Associate Professor, Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 01.02.2017  
 Після доопрацювання / Revised: 03.03.2017  
 Прийнято до друку / Accepted: 27.03.2017