

## Поглиблене вивчення спектра антимікробної активності ряду нових фосфонієвих похідних нафталену

А. В. Гуменна<sup>B,C,D</sup>, Д. В. Ротар<sup>C,E</sup>, Н. Д. Яковичук<sup>A,E</sup>, О. О. Блиндер<sup>\*B,F</sup>, С. Є. Дейнека<sup>A,F</sup>

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

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключові слова:** фосфонієві солі, протимікробна активність, нафтален, антибактеріальні засоби.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 340–345

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.169099

\*E-mail: olenablinder@gmail.com

Сучасні принципи лікування та профілактики інфекційних захворювань передбачають інтенсивне використання антибіотиків та антисептиків. Надмірне та неконтрольоване їхнє застосування призводить до селекції антибіотикостійких штамів мікроорганізмів, що диктує необхідність пошуку нових альтернативних антимікробних препаратів. Одним із перспективних напрямів виявлення нових високоактивних протимікробних засобів є вивчення фосфонієвих похідних нафталену.

**Мета роботи** – визначити антимікробну дію фосфонієвих похідних нафталену щодо розширеного спектра музейних тест-культур.

**Матеріали та методи.** Дослідили фосфонієві похідні нафталену. Для поглибленого вивчення їхньої протибактеріальної та протигрибової дії відібрали 14 тест-культур музейних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій, різних за таксономічним положенням, а також дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Експерименти для визначення біологічної активності фосфонієвих похідних нафталену виконали за допомогою мікрометоду двократних серійних розведень, використовуючи одноразові полістиролові планшети й мікротитратори Такачі.

**Результати.** Фосфонієві похідні нафталену показали високу протимікробну активність щодо грампозитивних мікроорганізмів і вегетативних клітин спороутворювальних бацил. Їхні мінімальні інгібувальні концентрації щодо грампозитивних бактерій (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941) коливалися від 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл, а щодо вегетативних клітин спороутворювальних бацил (*B. cereus* ATCC 10 702) становили 3,90 мкг/мл. Деяко слабшу протимікробну активність ці сполуки продемонстрували щодо грамнегативних штамів мікроорганізмів, мінімальні інгібувальні концентрації становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл. Досліджені сполуки показали помірну (мінімальні інгібувальні концентрації – від 31,2 мкг/мл до 62,5 мкг/мл) протигрибову активність щодо *C. utilis* ЛИА-01.

**Висновки.** Встановили, що досліджувані фосфонієві похідні нафталену показали високу біологічну активність щодо грампозитивних мікроорганізмів. Сполуки, які вивчили, мали помірну протимікробну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

**Ключевые слова:** фосфониевые соли, противомикробная активность, нафтален, антибактериальные средства.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 340–345

## Углубленное изучение спектра антимикробной активности ряда новых фосфониевых производных нафталена

А. В. Гуменная, Д. В. Ротарь, Н. Д. Яковичук, Е. А. Блиндер, С. Е. Дейнека

Современные принципы лечения и профилактики инфекционных заболеваний предусматривают интенсивное использование антибиотиков и антисептиков. Чрезмерное и неконтролируемое их применение приводит к селекции антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, что диктует необходимость поиска новых альтернативных антимикробных препаратов. Одно из перспективных направлений выявления новых высокоактивных противомикробных средств – изучение фосфониевых производных нафталена.

**Цель работы** – исследовать антимикробное действие ряда новых фосфониевых производных нафталена относительно расширенного спектра музейных тест-культур.

**Материалы и методы.** Изучали фосфониевые производные нафталена. Для углубленного изучения противобактериальной и противогрибковой активности указанных соединений отобраны 14 тест-культур музейных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, различных по таксономическому положению, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Эксперименты для определения биологической активности новых фосфониевых производных нафталена проведены микрометодом с использованием одноразовых полистироловых планшетов и микротитраторов Такачи.

**Результаты.** Фосфониевые производные нафталена показали высокую противомикробную активность по отношению к грамположительным микроорганизмам и вегетативным клеткам спорообразующих бацилл. Их минимальные ингибирующие концентрации относительно грамположительных бактерий (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941) колебались от 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл, а в отношении вегетативных клеток спорообразующих бацилл (*B. cereus* ATCC 10702) составляли 3,90 мкг/мл. Несколько ниже противомикробную активность они продемонстрировали относительно грамотрицательных штаммов микроорганизмов, минимальные ингибирующие концентрации составляли от 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл. Исследуемые соединения проявили умеренную (минимальные ингибирующие концентрации – от 31,2 мкг/мл до 62,5 мкг/мл) протигрибовую активность в отношении *C. utilis* ЛИА-01.

**Выводы.** Исследуемые фосфониевые производные нафталена имеют высокую биологическую активность по отношению к грамположительным микроорганизмам. Изученные соединения продемонстрировали умеренную противомикробную активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

## An in-depth study of the antimicrobial spectrum activity of a number of new phosphonium derivatives of naphthalene

A. V. Humenna, D. V. Rotar, N. D. Yakovychuk, O. O. Blinder, S. Ye. Deineka

An intensive use of antibiotics and antiseptics is a part of modern principles of treatment and prevention of infectious diseases. Excessive and uncontrolled use leads to the emergence of antibiotic-resistant strains of microorganisms, which necessitates the search for new antimicrobial alternatives. The study of phosphonium derivatives of naphthalene is one of the promising directions for the detection of new highly active antimicrobial agents.

**Objective** – to determine the antimicrobial effect of phosphonium derivatives of naphthalene on the extended spectrum of archival test strains.

**Materials and methods.** The phosphonium derivatives of naphthalene were investigated. For a detailed study of their antibacterial and antifungal activity, 14 test-cultures of archival strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria belonging to different taxonomic groups and yeast-like fungi of the genus *Candida* were selected. Experiments for the biological activity of phosphonium derivatives of naphthalene determination were carried out by using a micromethod with disposable polystyrene plates and Takatsy microtiter.

**Result.** Phosphonium derivatives of naphthalene showed high antimicrobial activity against Gram-positive microorganisms and vegetative cells of spore-forming bacilli. Their minimal inhibitory concentrations (MIC) for Gram-positive bacteria (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941) ranged from 0.97 mcg/ml to 3.90 mcg/ml, and for vegetative cells of spore-forming bacilli (*B. cereus* ATCC 10 702) was 3.90 mcg/ml. They showed a slightly lower antimicrobial activity against Gram-negative strains of microorganisms (MIC ranged from 31.2 mcg/ml to 250.0 mcg/ml). The tested compounds showed a moderate antifungal activity against *C. utilis* LIA-01 (MIC ranged from 31.2 mcg/ml to 62.5 mcg/ml).

**Conclusions.** It has been established that investigated phosphonium derivatives of naphthalene revealed high biological activity against Gram-positive microorganisms. Both studied compounds showed moderate antimicrobial activity against Gram-negative microorganisms and yeast-like fungi of the genus *Candida*.

**Key words:**  
phosphonium salts, antimicrobial activity, naphthalenes, antibacterial agents.

Zaporozhye  
medical journal  
2019; 21 (3), 340–345

Сучасні принципи лікування та профілактики інфекційних захворювань передбачають інтенсивне використання антибіотиків та антисептиків. Надмірне та безконтрольне їхнє застосування призводить до селекції антибіотикостійких штамів мікроорганізмів [1–4].

Швидке формування стійкості мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків широкого спектра дії диктує необхідність пошуку нових, альтернативних антимікробних препаратів [5–10]. Одним із таких перспективних напрямів виявлення нових високоактивних протимікробних засобів є вивчення фосфонієвих похідних нафталену [11,12].

Протимікробну активність нафталеновмісних фосфонієвих солей раніше вивчали на 6 тест-культурах мікроорганізмів (*S. aureus* ATCC 25 923, *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC29 213, *P. aeruginosa* ATCC 27 853, *B. subtilis* 8236 F 800, *C. albicans* ATCC 885-653) [11]. Встановлено, що досліджувані нафталеновмісні фосфонієві солі мають антимікробну активність, вираженість якої залежить від виду тест-мікроорганізму та структури сполуки. Експерименти підтвердили, що дослідження протибактеріальної та протигрибкової активності цих груп фосфонієвих сполук є актуальним і потребує вивчення надалі з кінцевою метою створення сучасних антимікробних засобів. Так, речовини з групи нафталеновмісних фосфонієвих солей, які мали найвищу антимікробну активність, доцільно дослідити, використовуючи ширший спектр мікроорганізмів.

### Мета роботи

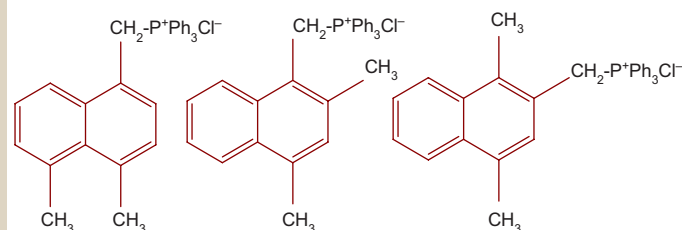
Дослідити антимікробну дію нафталеновмісних фосфонієвих солей щодо розширеного спектра музейних тест-культур, різних за таксономічним положенням.

### Матеріали і методи дослідження

Досліджували нафталеновмісні фосфонієві солі (сполуки I–III), хімічні формули яких наведені на рис. 1.

Для вивчення протибактеріальної та протигрибкової активності названих сполук відібрали 14 тест-культур музейних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій, різних за таксономічним положенням (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941, *E. coli* O55, *E. coli* β, *H. alvei* 3168, *S. flexneri* 1a, *S. sonnei* 111d, *S. typhimurium* 441, *Y. pseudotuberculosis* 632, *Y. enterocolitica* 1466, *P. vulgaris* 4636, *P. mirabilis* 410, *B. cereus* ATCC 10 702), а також дріжджоподібні гриби роду *Candida* (*C. utilis* ЛІА-01).

Експерименти для встановлення біологічної активності сполук виконали за допомогою мікрометоду дворазових серійних розведень, використовуючи одноразові полістиролові планшети й мікротитратори Такачі в оптимальному рідкому поживному середовищі для названих тест-культур (м'ясо-пептонному бульйоні для бактерій і бульйоні Сабуро для грибів) [11,13]. Згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р., готували вихідні мікробні суспензії тест-штамів за стандартом мутності



Сполуки I–III

Рис. 1. Хімічна структура нових нафталеновмісних фосфонієвих солей.

1 × 10<sup>9</sup> колонійутворювальних одиниць у мл (КУО/мл) [14,15]. З вихідних суспензій тест-штамів мікроорганізмів готували робочі суспензії з концентраціями 1 × 10<sup>5</sup> КУО/мл (для *S. utilis* використовували робочу суспензію з концентрацією 1 × 10<sup>2</sup> КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро). У кожну лунку полістиролової планшети вносили по 0,05 мл робочої суспензії мікроорганізмів. Платиновим кошачком об'ємом 0,05 мл набирали матричний розчин дослідної речовини, концентрація якого дорівнювала 1000 мкг/мл, і вносили в першу лунку. В інші лунки першого ряду вносили інші речовини таким самим чином. Послідовно переносячи кошачки в наступні лунки, отримували розведення сполук від 500 мкг/мл до 0,015 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент на інших планшетах із наступними тест-культурами мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру термостата при температурі 37 °С, інкубували 24 год (для дріжджоподібних грибів – 28 °С, 48 год). Відсутність видимого росту в лунках із найменшою концентрацією відповідала мінімальній інгібувальній концентрації (МІК) сполуки.

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) і мінімальної фунгіцидної концентрації (МФЦК) сполуки робили висіви з кожної лунки, де відсутній видимий ріст на чашки Петрі з поживними середовищами (м'ясо-пептонним агаром для бактерій та агаром Сабуро для грибів). Чашки Петрі інкубували за оптимальних умов для культивування використаних тест-культур. МБЦК і МФЦК відповідали тим концентраціям сполук, що пригнічували ріст 99,9 % мікробних клітин.

### Результати

Вивчивши біологічну активність фосфонієвих похідних нафталену за допомогою дворазових серійних розведень, встановили: вираженість антимікробної активності цих сполук залежить як від хімічної будови, так і від виду референс-штаму мікроорганізму. Результати вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності нових нафталеномісних фосфонієвих солей щодо розширеного спектра різних за таксономічним положенням музейних тест-культур наведено в таблиці 1.

Згідно з даними (табл. 1), під час вивчення анти-мікробної активності фосфонієвих похідних нафталену встановили різний ступінь активності щодо музейних референс-штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Так, виявили високу протимікробну активність сполук I–III щодо грампозитивних мікроорганізмів. Мінімальні інгібувальні концентрації щодо кокових грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus* 209 і *M. luteus* ATCC 3941) коливалися в межах від 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл, а щодо паличкоподібних грампозитивних бактерій, вегетативних клітин спороутворювальних бацил (*B. cereus* ATCC 10 702) становили 3,90 мкг/мл.

Фосфонієві похідні нафталену, які вивчили, показали значно слабшу антибактеріальну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів. Мінімальні інгібувальні концентрації цих сполук щодо всіх 10 досліджених музейних референс-штамів грамнегативних бактерій (*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 та *E. coli* β) становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл.

Нафталеномісні фосфонієві солі, які дослідили, також мали помірну протигрибкову активність. Так, мінімальна інгібувальна концентрація сполук II та III щодо музейного референс-штаму дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. utilis* ЛИА-01) становила 31,2 мкг/мл, а мінімальна інгібувальна концентрація сполуки I щодо цього музейного штаму була вдвічі вищою та дорівнювала 62,5 мкг/мл.

Мінімальні бактерицидні (фунгіцидні) концентрації (МБЦК/МФЦК) досліджених нафталеномісних фосфонієвих солей загалом у 66,67 % випадків дорівнювали їхнім мінімальним інгібувальним концентраціям (МІК), а в 33,33 % випадків перевищували їх удвічі. Мінімальні бактерицидні концентрації фосфонієвих похідних нафталену щодо музейних референс-штамів грампозитивних бактерій – на рівні від 0,97 мкг/мл до 7,80 мкг/мл, перевищували їхні мінімальні інгібувальні концентрації вдвічі в 44,44 % випадків, а в 55,56 % випадків МБЦК досліджених сполук щодо цих штамів дорівнювали їх МІК. Мінімальні бактерицидні концентрації фосфонієвих похідних нафталену щодо музейних референс-штамів

Таблиця 1. Антимікробна активність нових фосфонієвих похідних нафталену (мкг/мл)

Тест-культури	Сполука I		Сполука II		Сполука III	
	МІК	МБЦК/МФЦК	МІК	МБЦК/МФЦК	МІК	МБЦК/МФЦК
<i>S. aureus</i> 209	3,9	3,9	1,95	3,9	1,95	1,95
<i>M. luteus</i> ATCC 3941	0,97	1,95	3,9	7,8	3,9	3,9
<i>E. coli</i> O 55	250	250	125	125	125	125
<i>E. coli</i> β	125	125	125	125	62,5	125
<i>H. alvei</i> 3168	125	125	125	125	62,5	125
<i>S. flexneri</i> 1a	125	125	62,5	62,5	31,2	31,2
<i>S. sonnei</i> III d	125	125	250	250	250	250
<i>S. typhimurium</i> 441	250	250	125	125	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	62,5	125	125	125	125	125
<i>P. mirabilis</i> 410	125	125	125	250	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	62,5	62,5	31,2	62,5	31,2	62,5

МІК: мінімальна інгібувальна концентрація; МБЦК: мінімальна бактерицидна концентрація; МФЦК: мінімальна фунгіцидна концентрація.

грамнегативних бактерій становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл і в 76,67 % випадків дорівнювали їхнім мінімальним інгібувальним концентраціям. Тільки у 23,33 % випадків МБЦК цих сполук щодо штамів грамположитивних бактерій перевищували МІК удвічі (табл. 1).

Мінімальні фунгіцидні концентрації (МФЦК) досліджених нафталеновмісних фосфонієвих солей становили від 31,2 мкг/мл до 62,5 мкг/мл і перевищували їх мінімальні інгібувальні концентрації вдвічі в 66,67 % випадків, а у 33,33 % випадків МФЦК досліджених сполук щодо музейного референс-штаму дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. utilis* ЛІА-01) дорівнювали МІК.

Порівнюючи антибактеріальну та протигрибкову активність сполук I і II (які містять трифенілфосфонійметильні групи в 1 положенні) та сполуки III (яка містить трифенілфосфонійметильну групу у 2 положенні), виявили: мінімальні інгібувальні (бактерицидні) концентрації сполук I–III були приблизно на одному рівні активності. Так, щодо музейного референс-штаму *M. luteus* АТСС 3941 дещо вищу антибактеріальну дію проявила сполука I, а щодо музейних референс-штамів *S. aureus* 209, *E. coli* β, *H. alvei* 3168, *S. flexneri* 1a, *Y. enterocolitica* 1466 та *C. utilis* ЛІА-01 незначне підвищення активності встановлено у сполук II та III.

## Обговорення

Відомості, які отримали, підтверджують раніше описані результати [11] про антимікробну активність фосфонієвих похідних нафталену, вираженість якої залежить від будови сполуки та виду референс-штаму мікроорганізму.

Дослідження антимікробної активності нових фосфонієвих похідних нафталену, які містять трифенілфосфонійметильні групи в 1 положенні (сполуки I, II) та у 2 положенні нафталенового ядра (сполука III) дало змогу підтвердити позитивний вплив на антимікробні властивості наявності в цих сполук двох метильних груп, що перебувають у різних положеннях. Дещо сильнішу антимікробну дію щодо ряду тест-мікроорганізмів показала сполука I, наприклад, щодо *M. luteus* АТСС 3941. Можливо, це пов'язано з тим, що в цій сполуці метильні групи є в обох бензенових кільцях нафталенового фрагмента на відміну від сполук II та III, які містять дві метильні групи в одному бензеновому кільці.

Порівняння антимікробної активності досліджуваних нових нафталеновмісних фосфонієвих солей з відповідними даними інших фосфонієвих похідних, які описані в науковій літературі, встановило таке.

Повідомляється [16], що деякі з синтезованих (1,4-дигідроксинафталін-2-іл) фосфонієвих солей мають високу активність проти грамположитивних бактерій (*S. aureus* АТСС 209р, *B. cereus* АТСС 8035). Нафталеновмісні фосфонієві солі, які досліджували, також показали високу антибактеріальну активність щодо грамположитивних бактерій, у тому числі *S. aureus* 209 і *B. cereus* АТСС 10 702.

Оцінюючи антибактеріальну активність полімерних матеріалів із четвертинними фосфонієвими солями, виявили: їхня мінімальна інгібувальна концентрація (МІС) щодо *E. coli* становила 200 мкг/мл [12]. Результати близькі до нафталеновмісних фосфонієвих солей. Так, їхні мінімальні інгібувальні концентрації щодо *E. coli* O<sub>55</sub>

становили від 125 мкг/мл до 250 мкг/мл, а щодо *E. coli* β – від 62,5 мкг/мл до 125 мкг/мл.

Під час вивчення *in vitro* антибактеріальної активності 23 нових солей бісфосфонію на основі піридоксину встановили, що ці сполуки були неактивними проти грамнегативних бактерій і виявляли структурнозалежну активність від грамположитивних бактерій [17]. Так, визначена мінімальна інгібувальна концентрація ряду з цих сполук проти *S. aureus* і *S. epidermidis* на рівні 1,00–1,25 мкг/мл. Отримали подібні результати, вивчаючи антимікробну активність нових фосфонієвих похідних нафталену. Так, виявили високу протибактеріальну активність щодо грамположитивних мікроорганізмів (мінімальні інгібувальні концентрації щодо цих мікроорганізмів (у тому числі *S. aureus* 209) коливалися в межах від 0,97 мкг/мл до 3,9 мкг/мл), а також встановили, що ці сполуки мають слабку антибактеріальну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів (мінімальні інгібувальні концентрації становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл).

Синтезували 13 фосфонієвих солей на основі похідних піридоксину, перевірили *in vitro* їхню антибактеріальну активність проти клінічно значущих штамів [18]. Встановили, що всі сполуки були майже неактивними щодо грамнегативних бактерій і виявляли структурнозалежну активність щодо грамположитивних бактерій. Найефективніші сполуки мали МІС щодо штамів *S. aureus* і *S. epidermidis* на рівні 5 мкг/мл. Досліджені фосфонієві похідні нафталену показали вищу протибактеріальну активність як щодо грамположитивних мікроорганізмів (мінімальні інгібувальні концентрації коливалися в межах від 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл), так і щодо грамнегативних мікроорганізмів (мінімальні інгібувальні концентрації становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл).

Вищу або ідентичну антимікробну активність продемонстрували досліджені сполуки порівняно з новими синтезованими полімерними фосфонієвими солями, що показали активність щодо бактерій і грибів [19]. Їхні мінімальні бактериостатичні концентрації становили щодо *E. coli* АТСС 25922 від 15,6 мкг/мл до 250,0 мкг/мл, *S. aureus* 906 – від 3,9 мкг/мл до 31,2 мкг/мл, *M. luteus* АТСС 4698 – від 7,8 мкг/мл до 31,2 мкг/мл, а *B. subtilis* АТСС 6633 – від 15,6 мкг/мл до 62,5 мкг/мл.

Отже, порівняння власних результатів із відомостями фахової літератури показало, що досліджені фосфонієві похідні нафталену мають у низці випадків антимікробну активність, що є вищою чи дорівнює такій у нових синтетичних фосфонієвих похідних. Однак у частині випадків вони показують слабку активність порівняно з новими синтетичними сполуками і препаратами, що використовуються у клініці. З одного боку, це показує перспективність нафталеновмісних фосфонієвих солей як антимікробних засобів (передусім щодо грамположитивних мікроорганізмів), з іншого, зумовлює потребу у продовженні пошуку нових представників фосфонієвих похідних нафталену з вираженішими антимікробними властивостями.

## Висновки

1. Фосфонієві похідні нафталену мали високу антибактеріальну активність щодо грамположитивних мікроорганізмів; мінімальні інгібувальні концентрації цих сполук

щодо грампозитивних мікроорганізмів (*S. aureus* 209, *M. luteus* ATCC 3941, *B. cereus* ATCC 10 702) коливалися в межах від 0,97 мкг/мл до 3,90 мкг/мл.

2. Нафталеновмісні фосфонієві солі, які дослідили, характеризуються помірно антибактеріальною активністю щодо грамотригативних штамів мікроорганізмів, мінімальні інгібувальні концентрації становили від 31,2 мкг/мл до 250,0 мкг/мл; а також помірно антиканцерогенною активністю, мінімальні інгібувальні концентрації цих сполук щодо *C. utilis* ЛІА-01 коливалися в межах від 31,2 мкг/мл до 62,5 мкг/мл.

**Перспективи подальших досліджень.** Пошук нових антимікробних засобів серед фосфонієвих солей і їхніх похідних залишається перспективним. Необхідно продовжувати поглиблене дослідження нових фосфонієвих похідних нафталену як потенційних антибактеріальних чи антисептичних речовин.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 20.08.2018

Прийнято до друку / Accepted: 27.08.2018

#### Відомості про авторів:

Гуменна А. В., к. мед. н, асистент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Ротар Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Яковичук Н. Д., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Бліндер О. О., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Дейнека С. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

#### Сведения об авторах:

Гуменная А. В., канд. мед. наук, ассистент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Ротарь Д. В., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Яковичук Н. Д., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Блиндер Е. А., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Дейнека С. Е., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии и вирусологии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

#### Information about authors:

Humenna A. V., MD, PhD, Assistant, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Rotar D. V., MD, PhD, Assistant, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Yakovychuk N. D., MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Blinder O. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Deineka S. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Cassir N., Rolain, J. M., Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Frontiers in Microbiology*. 2014. Vol. 5. P. 551.
- [2] Aziz A. M. The role of healthcare strategies in controlling antibiotic resistance. *British Journal of Nursing*. 2013. Vol. 22. Issue 18. P. 1066–1074.
- [3] Cully M. Antibacterial drugs: Redesigned antibiotic combats drug-resistant tuberculosis. *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2014. Vol. 13. №4. C. 256.
- [4] Гуменна А. В. Хіміотерапевтична ефективність гетероциклічної фосфонієвої сполуки з піримідиновим циклом на моделі генералізованої стафілокової інфекції. *Актуальна інфектологія*. 2016. №1. С. 29–31.
- [5] Шевчук Н. М. Дослідження формування стійкості у стафілококів та ешерихій до антисептиків. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2013. Т. 17. №1. С. 33–36.
- [6] Desai Sh., Laddi U., Bennur R., Bennur Sh. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*. 2013. Vol. 52. Issue 8. P. 1176–1181.
- [7] Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety / R. Tang et al. *Chemistry Central Journal*. 2013. Vol. 7. Issue 1. P. 30.
- [8] Jacob H. J., Irshaid, F. I., Al-Soud Y. A. Antibacterial activity of some selected 1,2,4-triazole derivatives against standard, environmental, and medical bacterial strains. *Advanced Studies in Biology*. 2013. Vol. 5. Issue 6. P. 291–301.
- [9] Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / L. Popiolek et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2013. Vol. 22. Issue 7. P. 3134–3147.
- [10] Synthesis of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of biological interest / B. S. Patil et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2013. Vol. 22. Issue 7. P. 3341–3349.
- [11] Листван В. М., Листван В. В., Малишевська А. В., Дейнека С. Є. Фосфонієві солі як потенційні антимікробні засоби. *Вісник Житомирського державного університету*. 2008. Вип. 41. С. 228–232.
- [12] Xue Y., Xiao H., Zhang Y. Antimicrobial Polymeric Materials with Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16. Issue 2. P. 3626–3655.
- [13] Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S. K. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2016. Vol. 6. Issue 2. P. 71–79.
- [14] Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: наказ МОЗ України URL.: <http://ua-info.biz/legal/baselw/ua-qmwjael/index.htm>
- [15] Поглиблене вивчення спектра антимікробної активності ряду нових конденсованих багатоядерних аренів / А. В. Гуменна та ін. *Запорозький медичний журнал*. 2017. Т. 19. №3. С. 369–372.
- [16] Phosphonium salts with a dihydroxynaphthyl substituent: versatile synthesis and evaluation of antimicrobial activity / N. R. Khasiyatullina et al. *Mendeleev Communications*. 2017. Vol. 27. №2. P. 134–136.
- [17] Bis-phosphonium salts of pyridoxine: the relationship between structure and antibacterial activity / M. V. Pugachev et al. *Bioorg Med Chem*. 2013. Vol. 21. Issue 23. P. 7330–7342.
- [18] Synthesis and antibacterial activity of novel phosphonium salts on the basis of pyridoxine / M. V. Pugachev et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 21. Issue 14. P. 4388–4395.
- [19] Gorbunova M. Novel guanidinium and phosphonium polysulfones: synthesis and antimicrobial activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2013. Vol. 5. Issue 1. P. 185–192.

#### References

- [1] Cassir N., Rolain, J. M., & Brouqui, P. (2014). A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Frontiers in Microbiology*, 5, 551. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551
- [2] Aziz, A. M. (2013). The role of healthcare strategies in controlling antibiotic resistance. *British Journal of Nursing*, 22(18), 1066–1074. doi: 10.12968/bjon.2013.22.18.1066
- [3] Cully, M. (2014). Antibacterial drugs: Redesigned antibiotic combats drug-resistant tuberculosis. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 13(4), 256. doi: 10.1038/nrd4287
- [4] Humenna, A. V. (2016). Khimioterapevtichna efektyvnist heterotsyklichnoi fosfonievoi spolyky z pyrimidinovym tsyklom na modeli generalizovanoi stafilokokovoi infektsii [Chemotherapy efficiency

- of phosphonium heterocyclic compounds with pyrimidine cycle in models of generalized staph infection]. *Aktual'naya infektologiya*, 1, 29-31. [in Ukrainian].
- [5] Shevchuk, N. M. (2013). Doslidzhennia formuvannia stiiokosti u stafilokokiv ta esherykhii do antyseptykiv [Research of formation of resistance of staphylococci and escherichia to antiseptics]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 17(1), 33–36. [in Ukrainian].
- [6] Desai, Sh., Laddi, U., Bennur, R., & Bennur, Sh. (2013). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 52(8), 1176–1181.
- [7] Tang, R., Jin, L., Mou, C., Yin, J., Bai, S., Hu, D., et al. (2013). Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 30. doi: 10.1186/1752-153X-7-30
- [8] Jacob, H. J., Irshaid, F. I., & Al-Soud, Y. A. (2013). Antibacterial activity of some selected 1,2,4-triazole derivatives against standard, environmental, and medical bacterial strains. *Advanced Studies in Biology*, 5(6), 291–301. doi: <http://dx.doi.org/10.12988/asb.2013.3418>
- [9] Popiolek, Ł., Kosikowska, U., Mazur, L., Dobosz, M., & Malm, A. (2013). Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22(7), 3134–3147. doi: 10.1007/s00044-012-0302-9
- [10] Patil, B. S., Krishnamurthy, G., Lokesh, M. R., Shashikumar, N. D., Naik, H., Lathe, P. R., & Ghate M. (2013). Synthesis of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of biological interest. *Medicinal Chemistry Research*, 22(7), 3341–3349. doi: 10.1007/s00044-012-0332-3
- [11] Listvan, V. M., Listvan, V. V., Malishevskaya, A. V., Deineka, S. Ye. (2008). *Fosfonievi soli yak potentsiini antymikrobni zasoby* [Phosphonium salts as a potential antimicrobial facilities]. *Visnyk Zhytomyrskoho derzhavnogo universytetu*, 41, 228–232. [in Ukrainian].
- [12] Xue, Y., Xiao, H., & Zhang, Y. (2015). Antimicrobial Polymeric Materials with Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(2), 3626–3655. doi: 10.3390/ijms16023626
- [13] Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for *in vitro* evaluation of antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79. doi: 10.1016/j.jpha.2015.11.005
- [14] Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok «Vyznachennia chutlivosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ» [Order of the Ministry of Health of Ukraine «On approval of the methodological guidelines “Determination of microorganism sensitivity to antibacterial drugs”»]. Retrieved from <http://ua-info.biz/legal/baselw/ua-qmwjae/index.htm> [in Ukrainian].
- [15] Gumenna, A. V., Rotar, D. V., Dejneka, S. Ye., Yakovychuk, N. D., & Blinder, O. O. (2017). Pohlyblene vyvchennia spektra antymikrobnoi aktyvnosti riadu novykh kondensovanykh bahatoiadernykh areniv [Detailed studying of the spectrum of antimicrobial activity of several new condensed polynuclear arenes]. *Zaporozhye medical journal*, 19(3), 369–372. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2017.3.100939
- [16] Khasiyatullina, N. R., Vazykhova, A. M., Mironov, V. F., Krivolapov, D. B., Voronina, Y. K., Voloshina, A. D., et al. (2017). Phosphonium salts with a dihydroxynaphthyl substituent: versatile synthesis and evaluation of antimicrobial activity. *Mendeleev Communications*, 27(2), 134–136. doi: 10.1016/j.mencom.2017.03.008
- [17] Pugachev, M. V., Shtyrlin, N. V., Sapozhnikov, S. V., Sysoeva, L. P., Iksanova, A. G., Nikitina, E. V., et al. (2013). Bis-phosphonium salts of pyridoxine: the relationship between structure and antibacterial activity. *Bioorg Med Chem*, 21(23), 7330–7342. doi: 10.1016/j.bmc.2013.09.056
- [18] Pugachev, M. V., Shtyrlin, N. V., Sysoeva, L. P., Nikitina, E. V., Abdullin, T. I., Iksanova, A. G., et al. (2013). Synthesis and antibacterial activity of novel phosphonium salts on the basis of pyridoxine. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 21(14), 4388–4395. doi: 10.1016/j.bmc.2013.04.051
- [19] Gorbunova, M. (2013). Novel guanidinium and phosphonium polysulfones: synthesis and antimicrobial activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(1), 185–192.