

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БЕНЗАЛЬДЕГИД ОКСИМОВ
В ОТНОШЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ E. COLI
ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BENZALDEHYDE OXIMES
AGAINST E. COLI BACTERIAL CULTURE**

**А. Р. Трифонова^{1,2,3}, Е. Е. Скидан^{2,3}, М. А. Ханчевский^{1,2,3},
Р. В. Казаков^{2,3,4}, Е. И. Квасюк^{2,3}, А. Г. Сыса^{2,3}
A. R. Trifonova^{1,2,3}, L. E. Skidan^{2,3}, M. A. Khanchevskiy^{1,2,3},
R. V. Kazakov^{2,3,4}, E. I. Kvasyuk^{2,3}, A. G. Sysa^{2,3}**

¹Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

³Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
alina25060180@mail.ru

⁴Государственное научное учреждение «Институт микробиологии НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

¹Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

³International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

⁴Institute of Microbiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

С использованием метода диско-диффузионного анализа изучена антипролиферативная активность производных 4-гидроксibenзальдегида и 4-N,N-диметиламинобензальдегида и их оксимов (V1, V2, G3, G4, M5, M6), а также бензилпенициллина в концентрациях 0.1 М, 0.3 М и 0.5 М по отношению к клеткам бактериальной культуры *E. Coli*. Показано, что большинство исследуемых соединений проявляют чётко выраженную дозозависимую антипролиферативную активность. Наибольшей активностью обладало соединение G4. Соединение M6 и бензилпенициллин в условиях эксперимента ингибирующего влияния на рост клеток бактериальной культуры *E. coli* не проявляли.

Antibacterial activity of 4-hydroxybenzaldehyde derivatives and its oximes (V1, V2, G3, G4, M5, M6), and antibiotic benzyl penicillin at the concentration 0.1 M, 0.3 M and 0.5 M against *E. coli* cells was determined by disc-diffusion method. Antiproliferative activity of the investigated compounds depends on their concentration. The higher activity was detected for the compound G4. Compound M6 and benzyl penicillin at these conditions were inactive.

Ключевые слова: антибактериальная активность, оксимы, бензилпенициллин, диско-диффузионный анализ, бензальдегиды.

Keywords: antibacterial activity, oximes, benzyl penicillin, disk diffusion analysis, benzaldehydes.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-352-355>

Создание новых эффективных лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений в современной фармацевтической индустрии. Разработка инновационного лекарственного препарата всегда начинается с поиска нового биологически активного соединения с последующим подтверждением его эффективности и безопасности.

Инфекционные заболевания ежегодно уносят миллионы жизней. Инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, труднее поддаются лечению, требуя более высоких доз противомикробных препаратов или альтернативных препаратов, которые могут оказаться более токсичными. Устойчивость к противомикробным препаратам возникает, когда микроорганизмы в ходе адаптации вырабатывают механизмы, которые защищают их от воздействия противомикробных препаратов. Такая реакция микроорганизмов на антибиотики называется – антибиотикорезистентность. Антибиотики обладают антибактериальной активностью не только при наружном применении, но и в биологических средах организма. Данные свойства антибиотиков обусловлены наличием в их строении специфических группировок.

В настоящее время среди общества распространено непонимание принципов действия и применения антибиотиков. Неправильный приём антибиотиков заключается в раннем прекращении курса, приёме в низких

дозировках, отличающихся от назначения врача. И самое опасное: прием антибактериальных препаратов без необходимости, в том числе для лечения ОРВИ без присоединённой бактериальной инфекции.

Не соблюдение правил применения антибиотиков увеличивает опасность распространения устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий и проявлению такого свойства, как антибиотикорезистентность. Антибиотикорезистентность – это единственная категория медикаментозных средств, чья эффективность постепенно уменьшается. Сам факт антибиотикорезистентности исключить невозможно – это связано с прогрессом, эволюцией микроорганизмов, выработке ими приспособляющих факторов жизни [1].

В настоящее время антибиотикорезистентность является глобальной проблемой, связанной с недостаточным контролем инфекционных заболеваний. Антибактериальные соединения используются в сельском хозяйстве и пищевой промышленности. Аналоги данных веществ используются в быту. Все это влияет на приобретение микроорганизмами повышенного уровня устойчивости к тем веществам, которые ранее были для них смертельными.

У большинства бактерий основной компонент клеточной оболочки называется пептидогликан. Он состоит из сетки гликановых нитей, связанных пептидами. Полимер покрывает всю поверхность микроорганизма, образуя жесткую защитную оболочку. Клеточная стенка, состоящая из пептидогликана, играет критическую роль в обеспечении выживаемости бактерий.

У грамположительных микроорганизмов оболочка толще, прочнее, что обусловлено включением в ее состав белка. 80–90 % клеточной стенки грамположительных бактерий составляет пептидогликан.

У грамотрицательных бактерий присутствует тонкий слой пептидогликана, который составляет 1-10% от всей оболочки. Слой пептидогликана состоит из одного слоя гликановых нитей. У отрицательных видов строение клеточной оболочки значительно сложнее, что позволяет ей быть защищенной от действия таких сред, как слюна, желудочный сок, другие жидкости с содержащимся в них лизоцимом – ферментом, обладающим антибактериальными свойствами.

E. coli – вид грамотрицательных палочковидных бактерий, широко распространённых в нижней части кишечника теплокровных животных. Большинство штаммов *E. coli* являются безвредными, однако существуют серотипы, способные вызывать тяжёлые пищевые отравления у людей и животных [2].

В связи с этим целью нашего исследования являлась сравнительная оценка антибактериальной активности производных 4-гидроксibenзальдегида и их оксимов, а также антибиотика бензилпенициллина в отношении клеток бактериальной культуры *E. coli*. Структурные формулы исследуемых соединений приведены на рисунке 1.

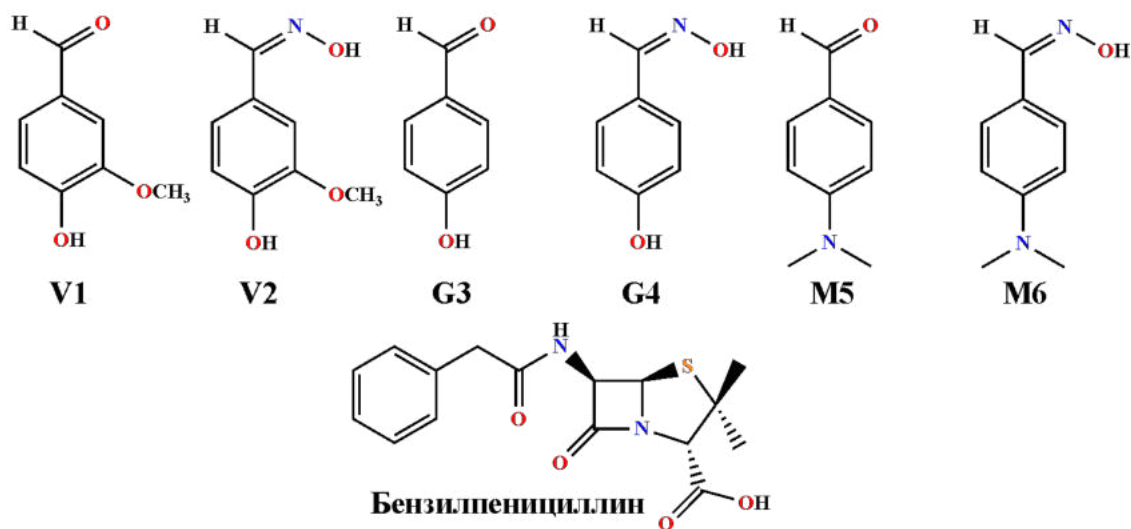


Рисунок 1 – Формулы исследуемых соединений

В основу работы был положен диско-диффузионный метод. Диско-диффузионный метод – полуколичественный метод определения группы антибиотиков или веществ, активных в отношении патогенных микроорганизмов.

При проведении данного анализа используются стандартные диски диаметром 5 мм, представляющие собой фильтровальный картон, пропитанный исследуемым веществом или антибиотиком в определенной концентрации.

Диски вырезались из стерильного фильтровального картона, затем размещались на стеклянной чашке Петри. На поверхность диска при помощи дозатора наносилось по 10 мкл соединения в концентрациях 0.1 М, 0.3 М и 0.5 М. Затем диски находились в стерильном боксе до полного высыхания. После повторного нанесения по 10 мкл соединения и просушки диски были перемещены в эппендорфы для дальнейшего использования. Общая последовательность операций, проводимых при выполнении эксперимента, представлена на рисунке 2.

Интерпретацию антипролиферативного действия соединений или устойчивости культуры клеток проводили, учитывая диаметр зоны подавления жизнеспособных клеток, как представлено в таблице 1.

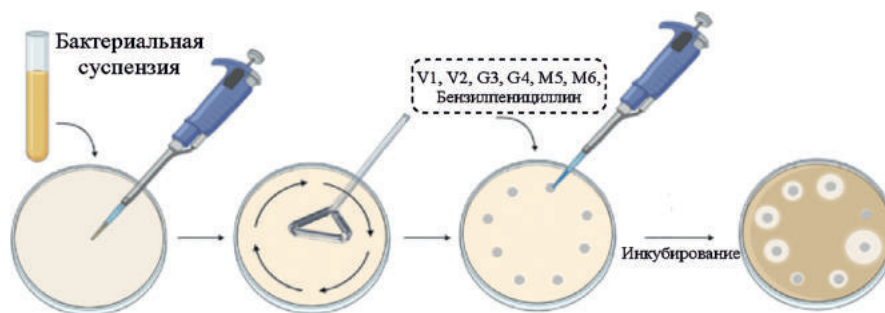


Рисунок 2 – Схема эксперимента

Таблица 1

Интерпретация результатов испытания чувствительности микроорганизмов

Чувствительность клеток по отношению к исследуемому веществу	Диаметры зон, мм	Цвет
Устойчивы	≤ 14	
Умеренно-устойчивы	15–18	
Чувствительны	≥ 19	

Чашки Петри инкубировали в течении 24 часов при 35°C и анализировали полученные результаты, как описано выше. Фотографии Чашек Петри с результатами эксперимента представлены на фотографиях рисунка 3. Данные измерений зон ингибирования роста бактериальных клеток и оценка их чувствительности к действию исследуемых соединений в выбранных концентрациях представлены в таблице 2.

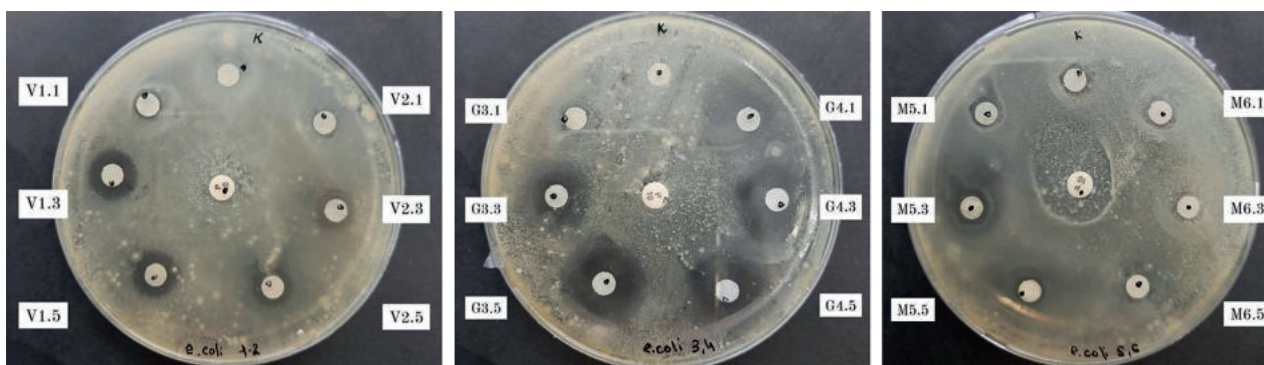


Рисунок 3 – Фотографии чашек Петри после 24-часового инкубирования клеток *E. coli* в присутствии исследуемых соединений

Таблица 2

Активность 4-гидроксibenзальдегидов и их оксимов в отношении культуры клеток *E. coli*

Исследуемые вещества	Концентрации, М			Диаметр зоны ингибирования, мм
	0.1	0.3	0.5	
Контроль	0	0	0	
Бензилпенициллин	0	0	0	
V1	7±1	11±2	13±2	
V2	0	10±3	10±3	
G3	0	16±2	21±1	
G4	0	20±1	23±3	
M5	7±1	7±1	8±1	
M6	0	0	0	

Как видно из результатов эксперимента, антибиотик бензилпенициллин и соединение M6 не проявляли ингибирующей активности на рост *E. coli* в диапазоне исследуемых концентраций. Для соединений V1, V2, G3, G4 и M5 наблюдался выраженный доза-зависимый ингибирующий эффект. В парах альдегид-оксим V1-V2 и G3-G4 активность соответствующих оксимов оказалась несколько выше, чем у альдегидов.

Антибактериальная и противогрибковая активность фенола обусловлена денатурацией белков (в первую очередь ферментных) микроорганизмов. В исследуемых соединениях помимо фенольной гидроксильной группы,

присутствуют другие функциональные группы, которые также могут оказывать влияние на ингибирующие способности органических соединений, так как они могут влиять на связывание с белковыми молекулами (Рис. 4).

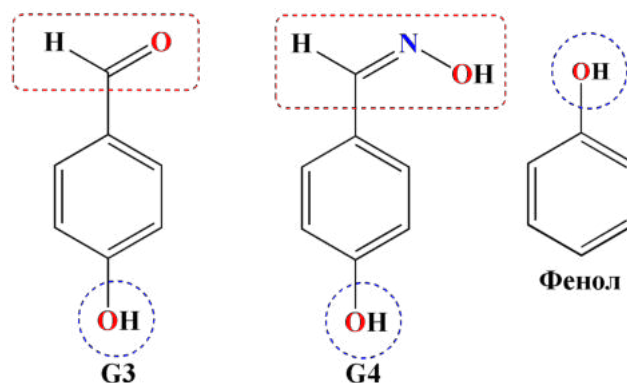


Рисунок 4 – Формулы фенола, 4-гидроксibenзальдегида (G3) и 4-шидроксibenзальдегид оксима (G4)

Полученные данные свидетельствуют о том, что изученные производные 4-гидроксibenзальдегида и их оксимы обладает существенной антибактериальной активностью и представляют интерес для их дальнейшего исследования с целью поиска среди них соединений с антимикробной и противогрибковой активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Megha, G. V. Synthesis of novel 2, 5-disubstituted tetrazole derivatives as potent biological agents / G. V. Megha [et al.] // Current Chemistry Letters. – 2023. – Vol. 12. – P. 397–412.
2. Hudault, S. Escherichia coli strains colonising the gastrointestinal tract protect germfree mice against Salmonella typhimurium infection / J. Guignot, A. L. Servin // Gut: Journal. – 2001. – P. 47–55.

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БЕНЗАЛЬДЕГИД ОКСИМОВ В ОТНОШЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ S. LUTEA

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF BENZALDEHYDE OXIMES AGAINST S. LUTEA BACTERIAL CULTURE

**А. Р. Трифонова^{1,2,3}, Е. Е. Скидан^{2,3}, М. А. Ханчевский^{1,2,3},
Р. В. Казаков^{2,3,4}, Е. И. Квасюк^{2,3}, А. Г. Сыса^{2,3}**

**A. R. Trifonova^{1,2,3}, L. E. Skidan^{2,3}, M. A. Khancheuski^{1,2,3},
R. V. Kazakov^{2,3,4}, E. I. Kvasyuk^{2,3}, A. G. Sysa^{2,3}**

¹Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

³Учреждение образования «Международный государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
Lizalizavta2812@gmail.com

⁴Государственное научное учреждение «Институт микробиологии НАН Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

¹Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

³International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

⁴Institute of Microbiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Исходя из ванилина V1, 4-гидроксibenзальдегида G3 и 4-N,N-диметиламинобензальдегида M5 синтезированы и охарактеризованы методом УФ-спектроскопии их оксимы V2, G4 и M6, соответственно. С использованием метода диско-диффузионного анализа изучена антипролиферативная активность исследованных альдегидов (V1, G3 и M5) и их оксимов (V2, G4 и M6), а также бензилпенициллина в концентрациях 0.1 М, 0.3 М и 0.5 М по отношению к клеткам бактериальной культуры *S. lutea*. Показано, что большинство исследуемых