

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).

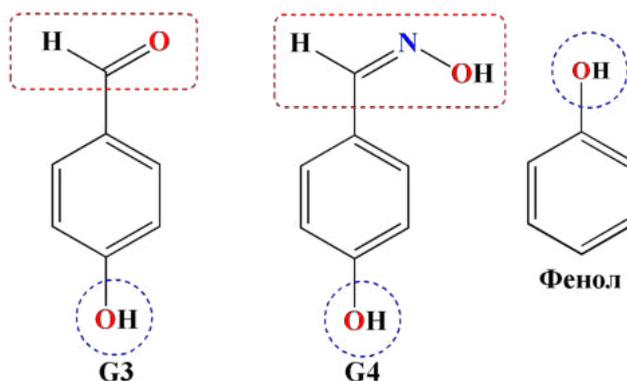


Рисунок 4 – Формулы фенола, 4-гидроксибензальдегида (G3) и 4-шидроксибензальдегид оксима (G4)

Полученные данные свидетельствуют о том, что изученные производные 4-гидроксибензальдегида 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}**
**А. 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

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

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

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

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

Исходя из ванилина V1, 4-гидроксибензальдегида 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

соединений проявляют дозозависимую антипролиферативную активность. Бензилпенициллин в условиях эксперимента ингибирующего влияния на рост клеток бактериальной культуры *S. lutea* не проявлял.

Oxime derivatives (V2, G4 and M6) were synthesized from the starting benzaldehydes (V1, G3 and M5). All synthesized oximes were characterized by UV-spectroscopy. Antibacterial activity of aldehydes (V1, G3 and M5) and its oximes (V2, G4 and M6) and antibiotic benzyl penicillin at the concentration 0.1 M, 0.3 M and 0.5 M against *S. lutea* cells was determined by disc-diffusion method. Antiproliferative activity of the investigated compounds depends on their concentration. Benzyl penicillin at these conditions was inactive.

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

Keywords: antibacterial activity, benzaldehydes, oximes, disk diffusion analysis, antibiotic resistance.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2023-1-355-359>

Большую тревогу вызывает быстрое глобальное распространение полирезистентных и панрезистентных бактерий (также известных как «супербактерии»), которые вызывают инфекции, не поддающиеся лечению существующими противомикробными препаратами, такими как антибиотики. 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.

Антибиотикорезистентность – это стойкость микроорганизма к соединениям из класса антибиотиков. Антибиотики – единственная категория медикаментозных средств, чья эффективность постепенно уменьшается. Сам факт антибиотикорезистентности исключить невозможно – это связано с прогрессом, эволюцией микроорганизмов, выработке ими приспособляющих факторов жизни.

Для распространенных бактериальных инфекций, включая инфекции мочевыводящих путей, сепсис, инфекции, передающиеся половым путем, и некоторые формы диареи, во всем мире наблюдается высокий уровень резистентности к антибиотикам, часто используемым для лечения этих инфекций. Например, уровень резистентности к ципрофлоксацину, антибиотику, обычно используемому для лечения инфекций мочевыводящих путей, варьировал от 8,4% до 92,9% для *E. coli* и от 4,1% до 79,4% для *K. pneumoniae*.

В связи с этим нами было сделано предположение, что наличие оксимовой группы в структуре молекулы может оказывать ингибирующее действие на процессы пролиферации бактериальных клеток.

Оксим и эфиры оксима недавно привлекли к себе внимание благодаря своей биологической активности и, в частности, их противомикробной эффективности. Оксимная группа является важным фрагментом в антимикробных препаратах, таких как цефодизим, цефоселис и цефменоксим (антибактериальные), а также оксиконазол (противогрибковый), который характеризуется как электроноакцепторной группой, так и донорной группой, может легко связываться с различными биомолекулами, такими как ДНК нуклеиновых кислот, РНК, или некоторые важные ферменты посредством нековалентных взаимодействий.

Луо, У и соавторы [1] синтезировали ряд новых оксимов на основе ароматических альдегидов, которые обладали антибактериальной активностью в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *B. subtilis*, *S. aureus* и *E. Faecalis*.

Ряд оксимов аминотиазолхинолонов с пиперазиновым мостиком был синтезирован Wang, L и соавторами и испытан на антимикробное действие *in vitro* [2]. Некоторые из синтезированных соединений проявляли умеренную или существенную противомикробную активность. Исследование показало, что местоположение оксимных фрагментов в структуре хинолонового скелета оказывало существенное влияние на биологическую активность.

S. lutea – микроорганизм рода сарцин семейства *Peptococcaceae*. Относится к грамположительным коккам, образующим на агаре крупные желтоватые колонии. Сарцины являются спорофитами, обычно неспорозоносны и неподвижны, условно патогенны. Встречаются в почве, воде, воздухе и живых организмах. Многие представители этого рода являются частью микрофлоры человека и обитают на коже и в толстом кишечнике. Усиливают патогенное действие болезнетворных бактерий.

В связи с этим разработка простых методов для получения оксимов представляет актуальную проблему. В работе были синтезированы оксимы (V2, G4 и M6) на основе ванилина, 4-гидроксибензальдегида и 4-N,N-диметиламинобензальдегида (V1, G3 и M5), соответственно, и изучена их антибактериальная активность в отношении культуры бактериальных клеток *S. lutea*

В ходе получения оксимов контроль за протеканием реакции проводился с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках «Kieselgel 60 F₂₅₄» фирмы «Merck» (Германия) в системе растворителей: этилацетат / гексан (3:1 об/об). Визуализация соединений на пластинках осуществлялась их просмотром в ультрафиолетовом свете.

Синтез оксима V2. Ванилин V1 (5 г, 32.86 ммоль) суспендировали в 80 мл дистиллированной воды, к суспензии при перемешивании добавляли гидроксилламин гидрохлорид (2.74 г, 39.43 ммоль) и натрий уксуснокислый 3-водный (5.54 г, 40.75 ммоль). Смесь нагревали до 100° С и перемешивали в течении 4 часов. При охлаждении

раствора выпадал белый кристаллический осадок. Осадок отфильтровывали и промывали ледяной водой (5×2 мл). Полученный осадок перекристаллизовывали из 20 мл дистиллированной воды. Перекристаллизованный осадок отфильтровывали и сушили над оксидом фосфора V. Было получено 5.42 г оксима ванилина **V2**. Выход оксима ванилина составил 98 %. Строение соединения подтверждалась на основе его ультрафиолетового спектра (Рис. 1).

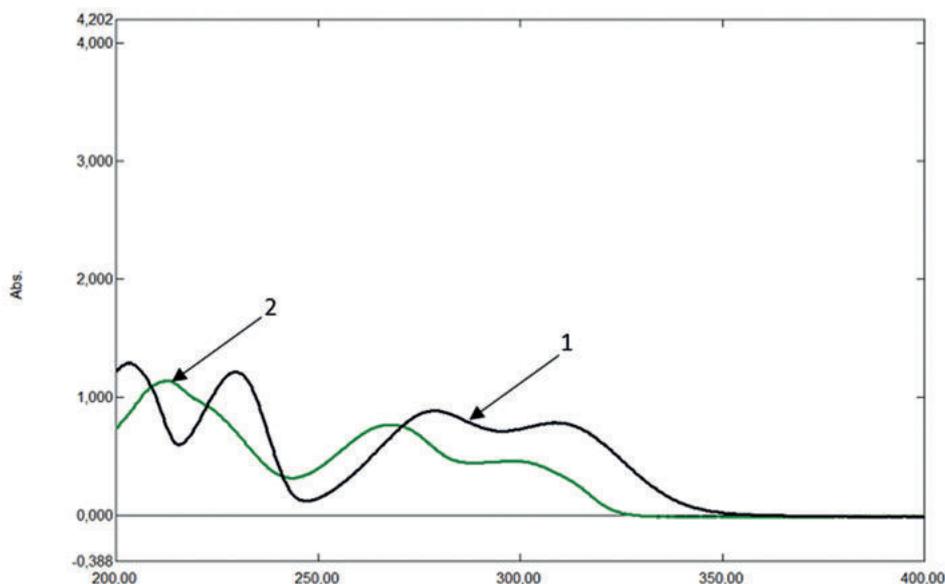


Рисунок 1 – УФ-спектры в спирте, $\lambda_{\text{макс}}$ нм: ванилин (1) – 309, 279, 229, 204; оксим ванилина (2) – 298, 268, 212

Синтез оксима G4. 4-Гидроксibenзоальдегид **G3** (5 г, 40.94 ммоль) суспендировали в 80 мл дистиллированной воды, после чего при перемешивании добавляли гидроксилламин гидрохлорид (3.41 г, 49.13 ммоль) и натрий уксуснокислый 3-водный (6.9 г, 50.77 ммоль). Суспензию нагревали до 100° С и перемешивали в течении 3 часов. При охлаждении раствора выпадал белый кристаллический осадок. Осадок отфильтровывали и промывали ледяной водой (5×3 мл) и перекристаллизовывали из 20 мл дистиллированной воды. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили над оксидом фосфора V. Было получено 5.47 г оксима 4-гидроксibenзоальдегида **G4**. Выход оксима 4-гидроксibenзоальдегида составил 97 %. Строение соединения подтверждалась на основе его ультрафиолетового спектра (Рис. 2).

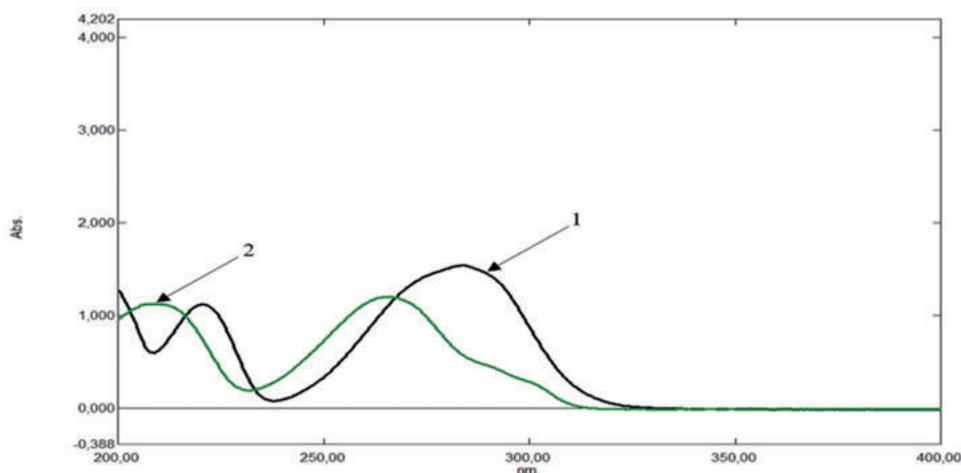


Рисунок 2 – УФ-спектры в спирте, $\lambda_{\text{макс}}$ нм:
4-гидроксibenзоальдегид (1) - 284, 220; оксим 4-гидроксibenзоальдегида (2) - 266, 208

Синтез оксима M6. 4-N,N-диметиламинобензоальдегид **M5** (5 г, 33.51 ммоль) суспендировали в 80 мл дистиллированной воды, после чего при перемешивании добавляли гидроксилламин гидрохлорид (2.79 г, 40.21 ммоль) и натрий уксуснокислый 3-водный (5.65 г, 41.55 ммоль). Смесь нагревали до 100° С и перемешивали в течении 2 часов. При охлаждении раствора выпадал белый кристаллический осадок. Осадок отфильтровывали промывали ледяной водой (5×4 мл) и перекристаллизовывали из дистиллированной воды. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили над оксидом фосфора V. Было получено 5.28 г оксима 4-N,N-диметиламинобензоальдегида **M6**. Выход оксима 4-N-диметилбензоальдегида составил 96 %. Строение соединения подтверждалась на основе его ультрафиолетового спектра (Рис. 3).

Для изучения антибактериальной активности использовались 0.1 М, 0.3 М и 0.5 М растворы альдегидов и их оксимов и антибиотика бензилпенициллина. Структурные формулы исследованных соединений представлены на рис. 4.

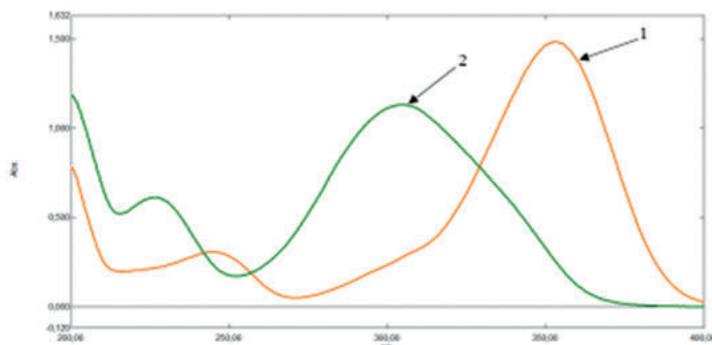


Рисунок 3 – УФ-спектры в спирте, $\lambda_{\text{макс}}$ нм:
 4-*N,N*-диметиламинобензальдегид (1) - 356, 247; оксим 4-*N,N*-диметиламинобензальдегида (2) - 308, 230

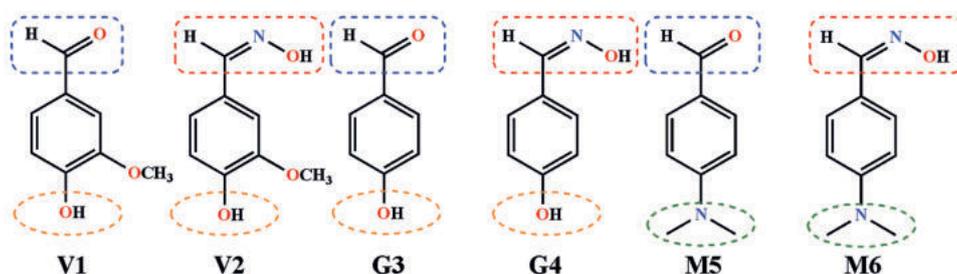


Рисунок 4 – Структурные формулы исследуемых соединений

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.

Интерпретацию результатов проводили в соответствии с размерами зоны пятна ингибирования роста клеток вокруг диска, пропитанного раствором исследуемого соединения (Таблица 1).

Таблица 1

Интерпретация результатов испытания чувствительности микроорганизмов

Устойчивость клеток <i>S. lutea</i> по отношению к исследуемому веществу	Диаметры зон ингибирования, мм
Устойчивы	≤ 14
Умеренно-устойчивы	15-18
Чувствительны	≥ 19

Фотографии чашек Петри после их инкубирования в течении 24 часов при 35°C представлены на фотографиях (Рис. 5).

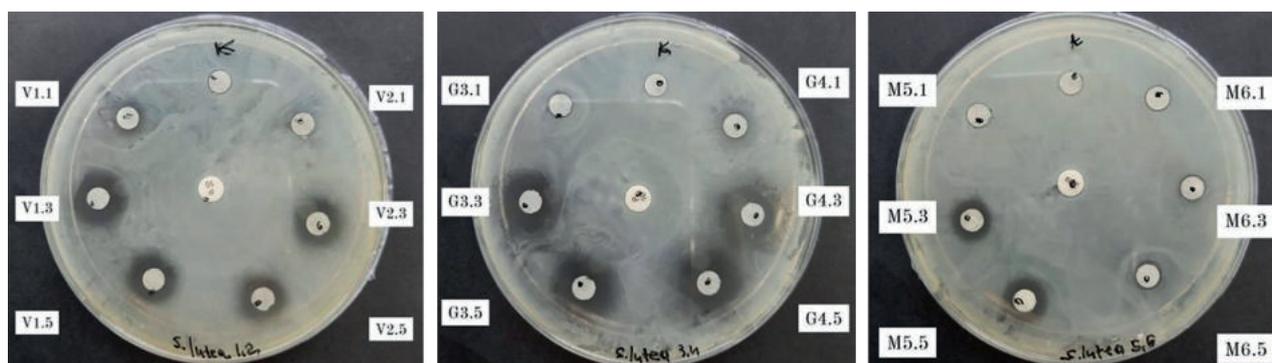


Рисунок 5 – Фотографии чашек Петри для определения зон ингибирования роста культуры клеток *S. lutea*

Активность исходных альдегидов и их оксимов в отношении клеток культуры *S. Lutea*

Исследуемые вещества	Концентрации, М			Диаметр зоны ингибирования, мм
	0.1	0.3	0.5	
Контроль	0	0	0	
Антибиотик	0	0	0	
V1	9±2	13±2	16±2	
V2	7±1	13±3	13±2	
G3	7±1	16±1	16±3	
G4	8±1	16±2	17±3	
M5	0	11±2	13±2	
M6	0	7±1	9±2	

Как видно из результатов эксперимента, антибиотик бензилпенициллин не проявлял ингибирующей активности на рост *S. lutea*, а активность у исследуемых молекул была в диапазоне от устойчивой до чувствительной у соединений G3 и G4 при концентрации 0.3 и 0.5 М.

Антибактериальная и противогрибковая активность фенола обусловлена денатурацией белков (в первую очередь ферментных) микроорганизмов. В исследуемой молекуле G3 и G4 имеется гидроксильная группа, а у молекулы G4 имеется оксимовая группа, что также может влиять на эффективность связывания соединений с белковыми молекулами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что оксимы ароматических альдегидов представляют интерес для поиска среди них соединений с антибактериальной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Luo, Y. Synthesis and antimicrobial activities of oximes derived from O-benzylhydroxylamine as FabH inhibitors / Y. Luo [et al.] // ChemMedChem. – 2012. – P. 1–8.

2. Wang, L. A new exploration towards aminothiazolquinolone oximes as potentially multi-targeting antibacterial agents: Design, synthesis and evaluation acting on microbes, DNA, HSA and topoisomerase IV / L. Wang [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 179. – P. 166–181.

УСТАНОВЛЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА РАСТИТЕЛЬНЫХ МАСЕЛ ДЛЯ СОЗДАНИЯ КОМПОЗИЦИИ ЭТАНОЛАМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ DETERMINATION OF FATTY ACID COMPOSITION OF VEGETABLE OILS FOR CREATING COMPOSITIONS OF FATTY ACID ETHANOLAMIDES

В. В. Тимченко^{1,2,3}, А. Л. Михальчук¹

V. V. Timchenko^{1,2,3}, A. L. Mihalchuk¹

¹Институт 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
violettapolynskaya@gmail.com

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

Этаноламиды жирных кислот (FAEs) – это химические соединения, представляющие собой амиды, образованные из жирных карбоновых кислот и этаноламина. За счет своих биологических свойств FAEs представляют практическую значимость для медицины в качестве новых лекарственных препаратов. Одним из самых распространенных FAE является пальмитоилэтаноламид (PEA),нутрицевтическая форма которого представлена на фармацевтическом рынке в виде микронизированных и ультрамикронизированных препаратов. Однако существующие проблемы биодоступности и, как следствие, эффективности PEA остаются