

ПРОТИМІКРОБНІ ЕФЕКТИ НОВИХ ДИНАМІЧНИХ ПОХІДНИХ АМІНОГЛІКОЗИДІВ

Ірина Андрєєва, Артур Мартинов, Тетяна
Осолодченко, Надія Завада, Олена Батрак

Інститут мікробіології та імунології ім. І. І.
Мечникова Національної академії медичних
наук України

Аміноглікозиди— природні та напівсинтетичні антибіотики, отримані з ґрунтових бактерій актиноміцетів, зокрема роду *Streptomyces*. Аміноглікозиди були одними з перших антибіотиків, які увійшли в рутинну клінічну практику в середині ХХ ст [1]. Їх широко застосовували як препарати першого вибору, але поступово аміноглікозиди втрачали популярність через використання менш токсичних антибіотиків із ширшим спектром дії [2]. Але підвищення стійкості до цих класів препаратів у поєднанні з більш широкими знаннями про основи стійкості до аміноглікозидів призвело до відновлення інтересу до застарілих аміноглікозидів та розвитку нових аміноглікозидів [3]–[5]. Принципово новий підхід до боротьби з інфекційними захворюваннями – розробка динамічних похідних структур антибіотиків [6], [7]. Динамічні похідні аміноглікозидів - група антибіотиків, отриманих шляхом хімічної модифікації аміноглікозидів, які розробляються для покращення фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей, а також для подолання резистентності бактерій[8]–[13]. Це супрамолекулярні комбінаторні похідні поліакцепторних сполук – хімічних речовин, що містять багато груп для модифікації [14]. Хімічні зміни в молекулі аміноглікозиду можуть включати модифікацію аміногруп, цукрових залишків або інших частин молекули. Причому, такі групи повинні бути або позитивно заряджені (аміногрупи) або нейтральними (гідроксильні та/або фенольні групи). В результаті розрахованого комбінаторного синтезу між одним поліакцептором та одним модифікатором одночасно утворюються тисячі похідних з різним положенням замісників та кількістю заміщених груп. Такі сполуки не просто суміш окремих похідних, вони реагують один з одним з утворенням суперструктур, які адаптуються до зовнішнього впливу. Якщо одна комбінація таких аміноглікозидів не буде працювати з тих тисяч, інші комбінації будуть більш афінні до своїх мішеней. Фактично, до таких структур бактеріальна клітина не зможе адаптуватися, бо структура буде адаптуватися до змінених бактерій подібно живій істоті[14],[15]. Динамічні похідні аміноглікозидів можуть бути важливим інструментом у боротьбі з бактеріальними інфекціями, особливо в умовах зростаючої антибіотикорезистентності. Отже, розробка нових динамічних похідних таких антибіотиків є вельми актуальною задачею сучасної медицини.

Мета роботи – мікробіологічне обґрунтування доцільності синтезу нових

динамічних похідних амікацину та стрептоміцину для застосування при інфекційних захворювань.

Матеріали та методи

Досліджено протимікробну дію модифікованих аміноглікозидів. Як об'єкти досліджень нами обрано два аміноглікозидних антибіотики, що містять багато аміно- та гідроксильних груп, доступних для модифікації комбінаторним синтезом – амікацин та стрептоміцин. У якості модифікатора застосовано бурштиновий ангідрид. Для мікробіологічного дослідження застосовані 6 референтних і 9 клінічних штамів мікроорганізмів. Референтні штами, а саме *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885-653, було одержано з лабораторії медичної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів ДУ “ІМІ НАМН”. Клінічні штами мікроорганізмів, а саме *S. pneumoniae* 14, *S. pyogenes* 2432, *S. aureus* 124 та *E. faecalis* 42, *K. pneumoniae* 18, *E. cloacae* 17, *A. baumannii* 150, *P. aeruginosa* 18 і *C. albicans* 69, було одержано з колекції лабораторії біохімії та біотехнології ДУ “ІМІ НАМН”. У якості порівняння використовували немодифіковані стрептоміцин і амікацин в ізольованому вигляді. Антимікробну активність речовин визначали за методами дисків і «колодязів» з вимірюванням діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів [16]. Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин (оптична щільність) проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland). Використовували прилад Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм). Суспензію готували згідно з інструкцією до приладу та інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 “Стандартизація приготування мікробних суспензій”, м.Київ [17]. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4°C) [18]. Мікробне навантаження становило 10⁷ мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. У роботу брали 18-24-х годинну культуру мікроорганізмів. Для бактерій використовували агар Мюлера-Хінтона. Для *Candida albicans* використовували агар Сабуро. Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів заміряли за допомогою мірної лінійки з точністю вимірювання 1,0 мм. При оцінці антибактеріальної активності досліджуваних речовин та їх композицій застосовували такі критерії: - відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зони затримки до 10 мм вказує на те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного в лунку препарату або концентрації антимікробної речовини; - зони затримки росту діаметром 10-15 мм вказують на малу чутливість культури до випробовуваної концентрації антимікробної речовини; - зони затримки росту діаметром 15-25 мм розцінюються, як показник помірної чутливості

мікроорганізму до концентрації випробовуваної речовини;

- зони затримки росту, діаметр яких перевищує 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до випробовуваної концентрації антимікробної речовини.

Усі дослідження проведені у трьох повторях.

Результати та обговорення

Результати дослідження протимікробної активності модифікованих і немодифікованих аміноглікозидів стосовно референтних штамів мікроорганізмів наведені в таблиці 1. Встановлено, що стосовно грампозитивних референтних штамів мікроорганізмів протимікробний ефект немодифікованого стрептоміцину за методом дисків виявився помірним (діаметри зон затримки росту *S. aureus* ATCC 25923 та *B. subtilis* ATCC 6633 відповідно (20,7±0,5) мм та (20,0±0,0) мм). Протимікробна дія суцільованого стрептоміцину щодо *S. aureus* ATCC 25923 зростала до високої та *B. subtilis* ATCC 6633 – у межах помірної (діаметри зон затримки росту відповідно (25,7±0,5) мм і (22,7±0,5) мм). Щодо усіх досліджених грамнегативних референтних штамів мікроорганізмів, як і до грампозитивних мікроорганізмів, протимікробна дія немодифікованого стрептоміцину за методом дисків також була помірною (діаметри зон затримки росту у межах від (18,3±0,5) мм (19,7±0,5) мм). Після модифікації стрептоміцину спостерігалось підвищення його протимікробного ефекту у межах помірного (діаметри зон затримки росту у межах від (22,7±0,5) мм (24,3±0,5) мм). Протигрибковий ефект

щодо тест-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 як немодифікованого, так модифікованого стрептоміцину за методом дисків виявився слабким (діаметри зон затримки росту відповідно (11,0±0,0) мм і (13,3±0,5) мм).

Протимікробний ефект немодифікованого амікацину стосовно грампозитивних референтних штамів мікроорганізмів за методом дисків виявився помірним (діаметри зон затримки росту *S. aureus* ATCC 25923 та *B. subtilis* ATCC 6633 відповідно (20,7±0,5) мм та (19,3±0,5) мм). Протимікробна дія суцільованого амікацину щодо обох досліджених грампозитивних тест-штамів мікроорганізмів зростала до високої (діаметри зон затримки росту обох грампозитивних тест-штамів (25,3±0,5) мм). Щодо усіх досліджених грамнегативних референтних штамів мікроорганізмів, як і до грампозитивних, протимікробна дія немодифікованого амікацину за методом дисків також була помірною (діаметри зон затримки росту *E. coli* ATCC 25922, *P. vulgaris* ATCC 4636 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 відповідно (19,7±0,5) мм, (19,3±0,5) мм та (20,7±0,5) мм). Після модифікації амікацину спостерігалось підвищення його протимікробного ефекту до високого лише стосовно тест-штаму *E. coli* ATCC 25922 (діаметр зони затримки росту (25,3±0,5) мм). Стосовно решти досліджених тест-штамів грамнегативних мікроорганізмів протимікробна дія суцільованих похідних амікацину підвищувалась у межах помірної (діаметри зон затримки росту *P. vulgaris* ATCC 4636 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 відповідно (23,3±0,5) мм і (24,7±0,5) мм).

Таблиця 1. Протимікробна активність динамічних похідних аміноглікозидів стосовно референтних штамів мікроорганізмів

№ п/п	Штам мікроорганізму	Метод	Діаметр зони затримки росту, (M±m) мм, (n=3)			
			Немодифікований		Модифікований	
			Амікацин	Стрептоміцин	Амікацин	Стрептоміцин
1	2	3	4	5	6	7
1	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	«колодязів»	30,3±0,5	31,3±0,5	34,3±0,5	35,3±0,5
		дисків	20,7±0,5	20,7±0,5	25,3±0,5	25,7±0,5
2	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	«колодязів»	29,7±0,5	27,7±0,5	34,3±0,5	34,7±0,5
		дисків	19,3±0,5	20,0±0,0	25,3±0,5	22,7±0,5
3	<i>E. coli</i> ATCC 25922	«колодязів»	27,3±0,5	25,3±0,5	30,3±0,5	31,3±0,5
		дисків	19,7±0,5	19,7±0,5	25,3±0,5	24,3±0,5
4	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	«колодязів»	27,3±0,5	26,3±0,5	30,7±0,5	31,3±0,5
		дисків	19,3±0,5	18,3±0,5	24,0±0,0	23,3±0,5
5	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	«колодязів»	28,7±0,5	28,3±0,5	35,3±0,5	34,3±0,5
		дисків	20,7±0,5	19,3±0,5	24,7±0,5	24,3±0,5
6	<i>C. albicans</i> ATCC 653-885	«колодязів»	15,3±0,5	16,3±0,5	18,3±0,5	18,0±0,0
		дисків	10,3±0,5	11,0±0,0	13,3±0,5	13,7±0,5

Протигрибковий ефект щодо тест-штаму *C. albicans* ATCC 885-653 як немодифікованого, так

модифікованого амікацину за методом дисків виявився слабким (діаметри зон затримки росту під впливом немодифікованого і сукцильованого амікацину відповідно $(10,3 \pm 0,5)$ мм і $(13,3 \pm 0,5)$ мм).

За методом «колодязів» виявлено високу чутливість як немодифікованих, так і модифікованих форм досліджених аміноглікозидів до обох досліджених референтних штамів грампозитивних мікроорганізмів. Діаметри зон затримки росту *S. aureus* ATCC 25923 під впливом немодифікованих амікацину і стрептоміцину дорівнювали відповідно $(30,3 \pm 0,5)$ мм і $(30,3 \pm 0,5)$ мм), під впливом модифікованих амікацину і стрептоміцину – відповідно $(34,3 \pm 0,5)$ мм і $(35,3 \pm 0,5)$ мм. Діаметри зон затримки росту *B. subtilis* ATCC 6633 під впливом немодифікованих амікацину і стрептоміцину дорівнювали відповідно $(29,7 \pm 0,5)$ мм і $(27,7 \pm 0,5)$ мм), під впливом модифікованих амікацину і стрептоміцину – відповідно $(34,3 \pm 0,5)$ мм і $(34,7 \pm 0,5)$ мм. За методом «колодязів» виявлено високу чутливість як немодифікованих, так і модифікованих форм обох досліджених аміноглікозидних антибіотиків стосовно усіх досліджених штамів грампозитивних мікроорганізмів. Діаметри зон затримки росту референтних штамів грампозитивних

мікроорганізмів під впливом немодифікованих амікацину і стрептоміцину коливалися у межах від $(25,3 \pm 0,5)$ мм і $(28,7 \pm 0,5)$ мм), під впливом модифікованих амікацину і стрептоміцину – у межах від $(30,3 \pm 0,5)$ мм і $(35,3 \pm 0,5)$ мм.

Досліджено протимікробну активність модифікованих і немодифікованих стрептоміцину і амікацину стосовно клінічних штамів мікроорганізмів. Результати наведені в таблиці 2.

За методом дисків встановлено, що чутливість усіх досліджених клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів (*S. pneumoniae* 14, *S. pyogenes* 2432, *S. aureus* 124 та *E. faecalis* 42) як стосовно немодифікованих, так і модифікованих аміноглікозидів була помірною. Діаметри зон затримки росту досліджених клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів щодо немодифікованих форм аміноглікозидів знаходились у межах від $(15,3 \pm 0,5)$ мм до $(18,3 \pm 0,5)$ мм), щодо модифікованих аміноглікозидів – у діапазоні від $(18,0 \pm 0,0)$ мм до $(21,7 \pm 0,5)$ мм). Серед досліджених грампозитивних клінічних штамів чутливість *P. aeruginosa* 18 щодо немодифікованих амікацину і стрептоміцину при визначенні за методом дисків виявилась слабкою (діаметри зон затримки росту від $(10,3 \pm 0,0)$ мм до $11,3 \pm 0,5)$ мм). форм.

Таблиця 2. Протимікробна активність динамічних похідних аміноглікозидів стосовно клінічних штамів мікроорганізмів

№ п/п	Речовина	Метод	Діаметр зони затримки росту, (M±m) мм, (n=3)			
			Немодифікований		Модифікований	
			Амікацин	Стрептоміцин	Амікацин	Стрептоміцин
1	2	3	4	5	6	7
1	<i>S. pneumoniae</i> 14	«колодязів»	$24,0 \pm 0,0$	$23,7 \pm 0,5$	$27,3 \pm 0,5$	$28,3 \pm 0,5$
		дисків	$18,3 \pm 0,5$	$17,3 \pm 0,5$	$20,0 \pm 0,0$	$19,3 \pm 0,5$
2	<i>S. pyogenes</i> 2432	«колодязів»	$20,3 \pm 0,5$	$24,7 \pm 0,5$	$25,3 \pm 0,5$	$28,3 \pm 0,5$
		дисків	$15,3 \pm 0,5$	$15,3 \pm 0,5$	$20,3 \pm 0,5$	$21,7 \pm 0,5$
3	<i>S. aureus</i> 124	«колодязів»	$23,3 \pm 0,5$	$21,7 \pm 0,5$	$26,3 \pm 0,5$	$27,3 \pm 0,5$
		дисків	$16,3 \pm 0,5$	$15,3 \pm 0,5$	$19,3 \pm 0,5$	$18,0 \pm 0,0$
4	<i>E. faecalis</i> 42	«колодязів»	$20,7 \pm 0,5$	$20,3 \pm 0,5$	$24,3 \pm 0,5$	$23,7 \pm 0,5$
		дисків	$17,3 \pm 0,5$	$16,3 \pm 0,5$	$19,3 \pm 0,5$	$20,3 \pm 0,5$
5	<i>K. pneumoniae</i> 18	«колодязів»	$23,3 \pm 0,5$	$22,3 \pm 0,5$	$24,3 \pm 0,5$	$22,3 \pm 0,5$
		дисків	$15,3 \pm 0,5$	$15,7 \pm 0,5$	$19,3 \pm 0,5$	$17,3 \pm 0,5$
6	<i>E. cloacae</i> 17	«колодязів»	$24,3 \pm 0,5$	$23,3 \pm 0,5$	$26,3 \pm 0,5$	$26,0 \pm 0,0$
		дисків	$16,0 \pm 0,0$	$16,3 \pm 0,5$	$20,3 \pm 0,5$	$19,7 \pm 0,5$
7	<i>A. baumannii</i> 150	«колодязів»	$22,3 \pm 0,5$	$21,3 \pm 0,5$	$26,3 \pm 0,5$	$24,7 \pm 0,5$
		дисків	$16,3 \pm 0,5$	$15,3 \pm 0,5$	$18,7 \pm 0,5$	$18,3 \pm 0,5$
8	<i>P. aeruginosa</i> 18	«колодязів»	$14,3 \pm 0,5$	$14,7 \pm 0,5$	$20,3 \pm 0,5$	$21,3 \pm 0,5$
		дисків	$10,3 \pm 0,5$	$11,3 \pm 0,5$	$16,7 \pm 0,5$	$15,3 \pm 0,5$
9	<i>C. albicans</i> 69	«колодязів»	$15,3 \pm 0,5$	$15,7 \pm 0,5$	$17,3 \pm 0,5$	$16,7 \pm 0,5$
		дисків	$10,3 \pm 0,5$	$11,7 \pm 0,5$	$15,7 \pm 0,5$	$16,7 \pm 0,5$

Інші досліджені клінічні штами грамнегативних мікроорганізмів (*K. pneumoniae* 18, *E. cloacae* 17, *A. baumannii* 150) виявилися помірно чутливими як до немодифікованих аміноглікозидів, так і до модифікованих.

При дослідженні за методом дисків діаметри зон затримки росту зазначених клінічних штамів грамнегативних мікроорганізмів в результаті дії немодифікованих амікацину та стрептоміцину знаходились у діапазоні від (15,3±0,5) мм до (16,3±0,5) мм).

Щодо модифікованих аміноглікозидів чутливість більшості досліджених клінічних грамнегативних штамів за методом дисків виявилась помірною (діаметри зон затримки росту у діапазоні від (17,3±0,5) мм до (20,3±0,5) мм). Протигрибкова дія стосовно *C. albicans* 69 немодифікованих аміноглікозидів була слабкою (діаметри зон затримки росту у діапазоні від (10,3±0,5) мм до (11,7±0,5) мм). Чутливість *C. albicans* 69 стосовно модифікованих форм амікацину і стрептоміцину зростала до помірної (діаметри зон затримки росту відповідно (15,7±0,5) мм і (16,7±0,5) мм). При дослідженні за методом «колодязів» протимікробний ефект стрептоміцину після модифікації щодо більшості досліджених клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів зростав з помірного до високого. Діаметр зони затримки росту *S. pneumoniae* 14 зростав з (23,7±0,5) мм під впливом немодифікованого стрептоміцину до (28,3±0,5) мм) після його модифікації, *S. pyogenes* 2432 – з (24,3±0,5) мм до (28,3±0,5) мм, *S. aureus* 124 – з (21,7±0,5) мм до (27,3±0,5) мм. Чутливість *E. faecalis* 42 також зростала, але у межах помірної (діаметри зон затримки росту до та після модифікації відповідно (20,3±0,5) мм до (23,7±0,5) мм). Чутливість більшості грамнегативних клінічних штамів щодо немодифікованого стрептоміцину була помірною. Протимікробна дія стрептоміцину після модифікації стосовно *K. pneumoniae* 18 залишалась без змін (діаметри зон затримки росту (23,3±0,5) мм), *E. cloacae* 17 зростала з помірної до високої (діаметри зон затримки росту з (23,3±0,5) мм до (26,0±0,0) мм) та *A. baumannii* 150 – у межах помірної (діаметри зон затримки росту з (21,3±0,5) мм до (24,7±0,5) мм). Чутливість *P. aeruginosa* 18 щодо стрептоміцину після його модифікації зростала з слабкої до помірної (діаметри зон затримки росту відповідно (14,7±0,5) мм і (21,3±0,5) мм). Антикандидозна дія як немодифікованого, так модифікованого стрептоміцину виявилась помірною.

Чутливість усіх досліджених клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів щодо немодифікованих амікацину за методом «колодязів» була помірною. Протимікробний ефект сукцильованого амікацину щодо більшості досліджених клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів зростав до високого. Діаметр зони затримки росту *S. pneumoniae* 14 зростав з (24,0±0,0) мм під впливом немодифікованого амікацину до (27,3±0,5) мм) після його модифікації, *S. pyogenes* 2432 – з (20,3±0,5) мм до (25,3±0,5) мм, *S. aureus* 124

– з (23,3±0,5) мм до (26,3±0,5) мм. Чутливість *E. faecalis* 42 щодо модифікованого амікацину у порівнянні з немодифікованим також зростала, але у межах помірної (діаметри зон затримки росту під впливом немодифікованого і модифікованого амікацину відповідно (20,7±0,5) мм до (24,3±0,5) мм). При дослідженні за методом «колодязів» серед досліджених грамнегативних мікроорганізмів чутливість більшості з них щодо немодифікованого амікацину була помірною. Протимікробна дія амікацину після модифікації стосовно *K. pneumoniae* 18 майже не змінювалась і залишалась помірною (діаметри зон затримки росту під впливом немодифікованого і модифікованого амікацину відповідно (23,3±0,5) мм до (24,3±0,5) мм). Чутливість *E. cloacae* 17 і *A. baumannii* 150 з помірної до немодифікованого амікацину зростала до високої стосовно сукцильованого амікацину (діаметри зон затримки росту *E. cloacae* 17 і *A. baumannii* 150 під впливом немодифікованого амікацину відповідно (24,3±0,5) мм до (22,3±0,5) мм, і по (26,3±0,5) мм під впливом сукцильованого амікацину). Чутливість *P. aeruginosa* 18 зростала з слабкої щодо немодифікованого амікацину до помірної – стосовно модифікованого (діаметри зон затримки росту відповідно (14,7±0,5) мм) і (20,3±0,5) мм). Протигрибкова дія як немодифікованого, так модифікованого амікацину стосовно *C. albicans* 69 за методом «колодязів» виявилась помірною (діаметри зон затримки росту у діапазоні відповідно (15,3±0,5) мм і (17,3±0,5) мм).

Висновки

1. При модифікації стрептоміцину і амікацину шляхом їх сукцилювання спостережено підвищення протимікробної дії як до грампозитивних, так і до грамнегативних референтних і клінічних штамів мікроорганізмів.
2. При дослідженні протимікробних ефектів нових динамічних похідних аміноглікозидів доведено інформативність як метода дисків, так і метода «колодязів».
3. Результати дослідження свідчать про перспективність подальших досліджень протимікробних властивостей нових динамічних похідних аміноглікозидів.
4. Дослідження у цьому напрямку дозволять запропонувати нові підходи до боротьби з антибіотикорезистентністю найпоширеніших збудників гнійно-запальних інфекцій на основі динамічних структур, здатних до самоорганізації на основі похідних аміноглікозидних антибіотиків стрептоміцину та амікацину, та здатних долати вже існуючу резистентність у мікроорганізмів.

Antimicrobial effects of new dynamic aminoglycoside derivatives

Irina Andreieva, Artur Martynov, Tetyana Osolodchenko, Nadiya Zavada, Olena Batrak

Introduction. Dynamic aminoglycoside derivatives are a group of antibiotics obtained by chemical modification of aminoglycosides. Chemical changes in

the aminoglycoside molecule may include modification of amino groups, sugar residues, or other parts of the molecule. Dynamic derivatives of aminoglycosides can be an important tool in the fight against bacterial infections, especially in the context of increasing antibiotic resistance. Therefore, the development of new dynamic derivatives of such antibiotics is a very urgent task of modern medicine. **The work aims** to microbiologically substantiate the feasibility of synthesizing new dynamic derivatives of amikacin and streptomycin for use in infectious diseases. **Materials & methods.** The antimicrobial effect of modified derivatives of streptomycin and amikacin, which were obtained by succinic anhydride, was investigated. Unmodified streptomycin and amikacin in isolated form were used as a comparison. For microbiological research, six reference and nine clinical strains of microorganisms were used. For microbiological research, six reference and nine clinical strains of microorganisms were used. The disk determined the antimicrobial activity of the substances and "well" methods with measurement of the diameters of the zones of inhibition of the growth of microorganisms. **Results & discussion.** Regarding gram-positive and gram-negative reference strains of microorganisms, the antimicrobial effect of unmodified streptomycin and amikacin by the disk method was moderate. The antimicrobial activity of succinylated streptomycin against *S. aureus* ATCC 25923 increased to high, and against *B. subtilis* ATCC 6633 and reference strains of gram-negative microorganisms, within moderate limits. The antimicrobial activity of succinylated amikacin against both tested gram-positive test strains of microorganisms and the test strain *E. coli* ATCC 25922 increased to high. Concerning the remaining tested strains of gram-negative microorganisms, the antimicrobial activity of succinylated amikacin derivatives was moderately increased. The antifungal effect against the test strain *C. albicans* ATCC 885-653 of both unmodified and modified forms of streptomycin and amikacin by the disk method was weak. The well method revealed high sensitivity of both unmodified and modified forms of the studied aminoglycosides to all studied reference strains of gram-positive and gram-negative microorganisms. The sensitivity of all tested clinical strains of gram-positive microorganisms (*S. pneumoniae* 14, *S. pyogenes* 2432, *S. aureus* 124, and *E. faecalis* 42) to both unmodified and modified aminoglycosides by the disk method was moderate. Among the gram-negative clinical strains studied, the sensitivity of *P. aeruginosa* 18 to unmodified amikacin and streptomycin when determined by the disk method was weak. Other clinical strains of gram-negative microorganisms tested (*K. pneumoniae* 18, *E. cloacae* 17, *A. baunani* 150) were moderately sensitive to both unmodified aminoglycosides and modified forms. Regarding modified aminoglycosides, the sensitivity of most of the studied clinical gram-negative strains by the disk method was moderate. The antifungal activity against *C. albicans* of 69 unmodified aminoglycosides was weak and increased to moderate against modified

forms of amikacin and streptomycin. In the well-plate study, the antimicrobial effect of streptomycin after modification against most of the clinical strains of gram-positive microorganisms studied increased from moderate to high. The sensitivity of most gram-negative clinical strains to unmodified streptomycin was moderate. The antimicrobial effect of streptomycin after modification against *K. pneumoniae* 18 remained unchanged (diameters of growth inhibition zones (23.3±0.5) mm), *E. cloacae* 17 increased from moderate to high (diameters of growth inhibition zones from (23.3±0.5) mm to (26.0±0.0) mm) and *A. baunani* 150 – within moderate (diameters of growth inhibition zones from (21.3±0.5) mm to (24.7±0.5) mm). The sensitivity of *P. aeruginosa* 18 to streptomycin after its modification increased from weak to moderate (diameters of growth inhibition zones were (14.7±0.5) mm and (21.3±0.5) mm, respectively). The anti-candidiasis effect of both modified and unmodified streptomycin was moderate. The sensitivity of all tested clinical strains of Gram-positive microorganisms to unmodified amikacin by the well method was moderate. The antimicrobial effect of succinylated amikacin against most of the studied clinical strains of gram-positive microorganisms increased to high. When studying the "well" method, among the gram-negative microorganisms studied, the sensitivity of most of them to unmodified amikacin was moderate. The antimicrobial effect of amikacin after modification against *K. pneumoniae* 18 remained almost unchanged and was moderate. The sensitivity of *E. cloacae* 17 and *A. baunani* 150 increased from moderate to unmodified amikacin to high to succinylated amikacin. The sensitivity of *P. aeruginosa* 18 increased from weak to unmodified amikacin to moderate to modified amikacin. The antifungal activity of both unmodified and modified amikacin against *C. albicans* 69 by the well method was moderate. **Conclusion.** 1. When modifying streptomycin and amikacin by succinylation using both the disk and well methods, an increase in antimicrobial activity was observed against both gram-positive and gram-negative reference and clinical strains of microorganisms. 2. The results of the study indicate the prospects for further research into the antimicrobial properties of new dynamic aminoglycoside derivatives. 3. Research in this direction will allow us to propose new approaches to combating antibiotic resistance of the most common pathogens of purulent-inflammatory infections based on dynamic structures capable of self-organization based on derivatives of aminoglycoside antibiotics streptomycin and amikacin, and capable of overcoming existing resistance in microorganisms. **Keywords:** dynamic aminoglycoside derivatives, microorganisms, antimicrobial activity

References

1. Rybytskyy Z. Antibiotic treatment of problems of hospital infections. Lyublyn: MAKMED; 2014. 350 p.
2. Pidgirnyy, Y. Aminoglycosides in Intensive Therapy: Lost Hopes or Unused Opportunities?. *Emergency medicine*, 2022, (8.79), 95–

100. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.8.79.2016.90381>
3. Towner, K. J. The problem of resistance / K. J. Towner // *Antimicrobial chemotherapy* / Eds. : Greenwood D. – Oxford, New York : Oxford University Press, 2001. – P. 137–155.
4. Arias C. A., Murray B. E. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century: a clinical super-challenge The New England Journal of Medicine. 2009. Vol. 360, №. 5. P. 439–443. DOI: 10.1056/NEJMp0804651
5. Kaye, K. S. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms and clinical management / K. S. Kaye, J. J. Engemann, H. S. Fraimow, E. Abrutyn // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2004. – V. 18. – P. 467–511.
6. Khameneh B., Diab R., Ghazvini K., Fazly Bazzaz B. S. Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microb. Pathog.* 2016. №95. P. 32–42.
7. Brown D. Antibiotic resistance breakers: can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void? *Nat./ Rev. Drug Discov.* 2015. V.14, № 12. P. 821–832. DOI: 10.1038/nrd4675.
8. Liao G, Xie L, Li X, Cheng Z, Xie J. Unexpected extensive lysine acetylation in the trump-card antibiotic producer *Streptomyces roseosporus* revealed by proteome-wide profiling. *J Proteomics.* 2014;106:260-269. doi:10.1016/j.jprot.2014.04.017
9. Fair RJ, McCoy LS, Hensler ME, Aguilar B, Nizet V, Tor Y. Singly modified amikacin and tobramycin derivatives show increased rRNA A-site binding and higher potency against resistant bacteria. *ChemMedChem.* 2014;9(9):2164-2171. doi:10.1002/cmdc.201402175
10. Dal Molin M, Gut M, Rominski A, Haldimann K, Becker K, Sander P. Molecular Mechanisms of Intrinsic Streptomycin Resistance in *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;62(1):e01427-17. Published 2017 Dec 21. doi:10.1128/AAC.01427-17
11. Dezanet C, Kempf J, Mingeot-Leclercq MP, Décout JL. Amphiphilic Aminoglycosides as Medicinal Agents. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7411. Published 2020 Oct 8. doi:10.3390/ijms21197411
12. Gür D, Hasdemir U, Çakar A, et al. Comparative in vitro activity of plazomicin and older aminoglycosides against Enterobacterales isolates; prevalence of aminoglycoside modifying enzymes and 16S rRNA methyltransferases. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;97(4):115092. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115092
13. Ishigaki Y, Akanuma G, Yoshida M, Horinouchi S, Kosono S, Ohnishi Y. Protein acetylation involved in streptomycin biosynthesis in *Streptomyces griseus*. *J Proteomics.* 2017;155:63-72. doi:10.1016/j.jprot.2016.12.006
14. Martynov, A. (2018). Creation of new medical drugs based on triz and computer mathematical modeling. *Annals of Mechnikov Institute.* <https://doi.org/http://doi.org/10.5281/zenodo.2547580>
15. Martynov, A., Osolodchenko, T., Farber, B., & Farber, S. Influence of non-metabolic microbial growth promoters (AMP activators) on the sensitivity to antimicrobials in the actually multiresistant microbial strains. *BioRxiv*, 2017, May 29. <http://biorxiv.org/content/early/2017/05/29/143438.abstr.act>
16. The study of the specific activity of antimicrobial drugs: a method. recommendations / Y. L. Volyanskiy, I. S. Gritsenko, V. P. Shyrokobokov et al. K. : StEntScPhC Ministry of Helthcare of Ukraine, 2004. 38 p.
17. Standardization of the preparation of microbial suspensions : Newsletter of innovations in health care № 163-2006. Ministry of Health Care of Ukraine / Y. L. Volyanskiy, L. G. Mironenko, S. V. Kalinichenko and others. K. : Ukrmedpatentinform, 2006. 10 p.
18. Basnakyan I. A. Cultivation of microorganisms with desired properties. M. : Medicine, 1992. - P. 29-59.