

## АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОСИНТЕЗОВАНИХ АРИЛ АЦИКЛІЧНИХ АМІНОСПИРТІВ ЩОДО КЛІНІЧНИХ ШТАМІВ ЕНТЕРОКОКІВ

В. Б. Настенко

**Objective.** The present work is devoted to the *in vitro* antimicrobial activity of newly synthesized aryl acyclic amino alcohols, namely, derivatives of alkyl (R-aryl) oxydialkyl ammonium salts against clinical strains of enterococci.

**Materials and methods.** The object of the study was 52 newly synthesized aryl acyclic amino alcohols, namely derivatives of quaternary salts of alkyl(aryloxyethoxy)dialkylaminopropanol, synthesized at the Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine. The antimicrobial activity was evaluated *in vitro* by agar diffusion and serial dilutions against the reference strain *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 and 25 clinical isolates. The efficacy of the compounds against clinical strains was evaluated by comparison with the activity of antimicrobial drugs.

**Results.** As a result of the screening against the reference strain, the compounds with the most pronounced anti-enterococcal activity were identified. The most active ones (Kc21, Kc14, Kc28, Kc13, Kp13) had retention zones of more than 14 mm. The MIC determination identified 10 most active compounds, the MIC of Kp10 and Kp19 against the reference strain was  $0.58 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$  and  $1.76 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ . As for clinical strains, the compounds showed moderate activity, with MIC values ranging from 0.48 to  $15.63 \mu\text{g/ml}$ , inhibiting a proportion of isolates at the level of ampicillin and vancomycin. All compounds outperformed the activity of tetracycline in inhibiting antibiotic-resistant strains. The antimicrobial effect of the studied substances was at the level of decamethoxin and significantly exceeded the activity of miramistin.

**Conclusions.** The study made it possible to identify the 10 most active compounds against the test microorganisms and to compare them with commercial antimicrobial drugs. The list of the most effective aryl acyclic amino alcohols is presented in the following list: Kp10, Kp19, Kp8, Kc2, Kp18, Kc23 Kc1, Kc3, Kc4, and Kc22. The data obtained indicate the prospects for further study of the antimicrobial properties of alkyl (R-aryl) oxydialkyl ammonium derivatives

**Keywords:** antibiotic resistance, *Enterococcus* spp., MIC, serial dilution method, antibiotics, antiseptics

### How to cite:

Nastenko, V. (2024). Antimicrobial properties of newly synthesised aryl acyclic amino alcohols against clinical strains of enterococci. ScienceRise: Biological Science, 4 (41), 11-18. <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2024.325076>

© The Author(s) 2024

This is an open access article under the Creative Commons CC BY license hydrate

### 1. Вступ

Антибіотикорезистентність є глобальною загрозою для охорони здоров'я, що потребує термінового вирішення, оскільки вона підриває ефективність лікування інфекційних захворювань та сприяє збільшенню смертності, захворюваності та витрат на охорону здоров'я [1]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила пріоритетні патогени, що являють найбільшу загрозу для здоров'я людини, з акцентом на бактерії, резистентні до кількох класів антибіотиків. Серед цих збудників представники *Enterococcus* spp, які резистентні до ванкоміцину [2].

Ентерококи, особливо *Enterococcus faecalis* та *Enterococcus faecium*, є важливими збудниками внутрішньолікарняних інфекцій, включаючи інфекції кровотоку, сечовивідних шляхів та хірургічних ран [3]. Важливим фактором, що ускладнює лікування ентерококових інфекцій, є їхня здатність швидко на-

бувати та поширювати гени резистентності до широкого спектру антибіотиків. Зокрема, резистентність до ванкоміцину (VRE) серед ентерококів набула глобальних масштабів, що суттєво обмежує терапевтичні можливості та збільшує тривалість перебування в стаціонарі [4].

Враховуючи вищезазначене, пошук нових антимікробних засобів проти ентерококів, є критично важливим завданням у боротьбі з антибіотикорезистентністю. У цьому контексті арил-ациклічні аміноспирти представляють собою перспективний клас сполук, що заслуговують на пильну увагу.

Арил-ациклічні аміноспирти демонструють широкий спектр антимікробної активності проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також грибів [5]. Їхня дія ґрунтується на комплексному впливі на бактеріальну клітину, а не на одному конкретному механізмі, що підвищує ймовірність ефекти-

вності проти резистентних штамів. Арил-ациклічні аміноспирти справляють антимікробний ефект завдяки кільком взаємодоповнюючим механізмам [6]. Зокрема, вони здатні дестабілізувати клітинні мембрани бактерій через взаємодію з їх ліпідними компонентами, що призводить до підвищення проникності мембран, порушення іонного балансу та витоку внутрішньоклітинного вмісту [7].

Окрім того, ці сполуки здатні впливати на метаболічні процеси в бактеріальних клітинах, впливаючи на процеси дихання, що зумовлює порушення енергетичного метаболізму та пригнічення росту мікроорганізмів [8].

Враховуючи вищевикладене, розробка та дослідження нових арил-ациклічних аміноспиртів як потенційних антимікробних засобів проти ентерококів є вкрай важливим і перспективним напрямком досліджень.

Метою даної роботи є дослідження *in vitro* антимікробної активності новосинтезованих арил-ациклічних аміноспиртів проти клінічно значущих штамів ентерококів, включаючи резистентні до ванкоміцину, з акцентом на встановлення кореляції між структурою сполук та їх антимікробною активністю.

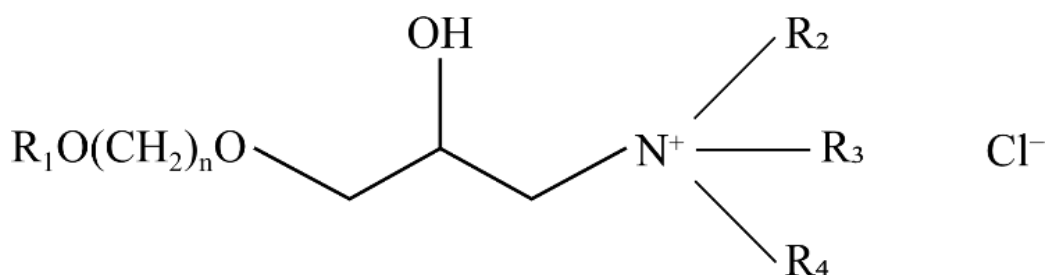
## 2. Матеріали і методи

Експериментальну частину дослідження здійснено на кафедрі мікробіології та паразитології з осно-

вами імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця у період 2021–2023 років.

Об'єктом дослідження були 52 сполуки похідних алкіл (R-арил) оксиди-алкіл амонію, які були синтезовані в Інституті органічної хімії НАН України. 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси-1-етокси]-2,3-епоксипропан отримували взаємодією 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-1-етанолу з епіхлоргідрином у присутності гідроксиду натрію (NaOH) і тетрабутиламоній хлориду в умовах міжфазного каталізу. Отриманий гліцидиловий естер реагував із вторинними амінами (диметиламін, діетиламін, 4-метилпіперидин, піролідин, N-метилциклогексиламін) у середовищі етанолу при 50–60 °С, що призводило до утворення похідних фенокси-1-етокси-3-(діалкіламіно)-2-пропанолу. Подальша взаємодія амінопохідного з алкілгалогенідами (бензилхлорид, 4-метилбензилхлорид, 4-фторбензилхлорид) в ацетоні при 40–50 °С забезпечувала утворення кінцевих четвертинних солей. Досліджувані речовини були синтезовані в Інституті хімії НАН України. 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси]-2,3-епоксипропан отримували взаємодією 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-1-етанолу з епіхлоргідрином у присутності гідроксиду натрію (NaOH) і тетрабутиламоній хлориду в умовах міжфазного каталізу [9, 10].

Загальна формула похідних алкіл (арилоксиетоксид) діалкіламінопропанолу:



Першим етапом дослідження був скринінг на референтному штамі *E. faecalis* ATCC 29212, а згодом – аналіз активності проти 25 клінічних штамів, отриманих з музею кафедри Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова та переданих для досліджень в НМУ імені О. О. Богомольця в рамках договору про співробітництво. Для кожного експерименту з добової культури мікроорганізмів отримували інокулят, який розводили в середовищі МПБ до концентрації  $1,5 \times 10^8$  КУО/мл.

Скринінг чутливості ентерококів до досліджуваних арил ациклічних аміноспиртів виконували як методом «колодязів», так і методом серійних розведень у рідкому середовищі. Для методу дифузії в агар («колодязів») в агарі Мюллера-Хінтона робили лунки діаметром 6 мм, сполуки в концентрації 1 мг/мл в об'ємі 20 мкл вносили в лунку. Культивування проводили при 37 °С протягом 24 годин з наступним заміром зон затримки росту [11, 12].

Чутливість клінічних штамів до похідних алкіл (арилоксиетоксид) діалкіламінопропанолу проводили за допомогою методу серійних розведень в бульйоні Мюллера-Хінтона із подальшим порівнянням ефек-

тивності з комерційними антимікробними препаратами [13]. Розчини (1мг/мл) препаратів (ампіцилін, тетрациклін) виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» (Київ, Україна), ванкоміцин (ТОВ «Фармекс Груп», Київ, Україна), декаметоксин (декасан) виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (Черкаси, Україна) та мірамістин (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Київ, Україна). Результати чутливості до комерційних препаратів порівнювались з граничними значеннями EUCAST або, у разі їх відсутності, з результатами чутливості до препарату референтного штаму [14].

Усі проведені дослідження були проведені в п'ятикратному повторі з наступним встановленням середнього арифметичного значення, середньостатистичного відхилення та медіани.

## 3. Результати дослідження та їх обговорення

Скринінг антимікробної дії новосинтезованих четвертинних солей арилоксиетоксид діалкіл амонію дозволив виявити активні щодо ентерококів сполуки. Найвищу антимікробну активність продемонстрували п'ять сполук, що утворювали зони затримки росту понад 14 мм. До цієї групи належать Кс21 ( $15,00 \pm 0,58$

мм), Кс14 ( $14,67 \pm 0,67$  мм), Кс28 ( $14,67 \pm 0,67$  мм), Кс13 ( $14,33 \pm 0,67$  мм) та Кр13 ( $14,00 \pm 1,15$  мм). Найбільш ефективною була сполука Кс21, яка спричинила максимальну зону затримки росту 15,00 мм.

Затримки росту діаметром від 10 до 14 мм властиві більшості досліджених речовин. Серед них найбільшу активність продемонстрували Кс1, Кс2, Кс4, Кс8, Кс12, Кс23, Кс27 та Кр2, що спричинили зони інгібування в межах 13 мм. Інші сполуки, такі як Кс3, Кс5, Кс6, Кс7, Кс9, Кс10, Кс11, Кс15, Кс16, Кс18, Кс29, Кр1, Кр4, Кр5, Кр7, Кр8, Кр9, Кр10, Кр15, Кр16, Кр17, Кр18, Кр19, Кр20 та Кр21, мали зони пригнічення від 10 мм.

Інгібувальний ефект з формуванням зон пригнічення росту діаметром до 10 мм спостерігався в сполук Кр3, Кр6, Кр11, Кр12, Кс19 та Кс17. Сполуки Кс24, Кс25, Кс26, Кс30, Кс31 та Кр14 не продемонстрували активності щодо *Enterococcus spp.* Усі сполуки, зони затримки росту яких становили менше 10 мм, відсіювались з дослідження. Результати скринінгу методом дифузії в агар продемонстровано на рис. 1.

Визначення МІК четвертинних солей арилоксисетокси діалкіл амонію щодо референтного штаму *E. faecalis* дозволило виділити 10 найбільш активних сполук. В результаті дослідження було визначено, що 31 сполука характеризувалася помірною антимікробною активністю з МІК у діапазоні 0,48-15,63 мкг/мл.

Інші сполуки виявляли низьку антимікробну активність, що характеризується високими значеннями МІК ( $31,25$ - $125$  мкг/мл).

Найвищу активність продемонстрували Кр10, МІК якої становив  $0,58 \pm 0,10$  мкг/мл, Кр19 (МІК –  $1,76 \pm 0,19$ ), Кр8 ( $2,15 \pm 0,48$ ), Кс2 ( $2,34 \pm 0,39$ ), Кр18 ( $2,54 \pm 0,58$ ), Кс23 ( $2,72 \pm 1,29$ ), Кс1, Кс3, Кс4 (МІК сполук становив  $3,12 \pm 0,48$  мкг/мл) та Кс22 ( $3,90 \pm 1,07$ ). Хімічна структура та назви сполук продемонстровані у табл. 1.

Наступним етапом було дослідження з використанням клінічних ізолятів *E. faecalis*. Серед препаратів порівняння найвищу активність щодо ентерококів продемонстрували ампіцилін та ванкоміцин. Ампіцилін виявляв чутливість у 4 % штамів вже у межах концентрації 0,24 мкг/мл. Більша частина вибірки інгібувалась при концентрації 0,48 мкг/мл (52 % чутливих штамів), а подвоєння концентрації до 0,97 мкг/мл підвищувало кількість чутливих штамів ще на 40 %. чутливих штамів).

Важливо зазначити, що 8 % штамів продемонстрували резистентність до антибіотику, тобто МІК цих ізолятів був вищим.

Більшість штамів продемонстрували високу чутливість з розрахованою медіаною – 0,48 мкг/мл, що підкреслює його високу активність проти більшості досліджуваних штамів *E. faecalis*.

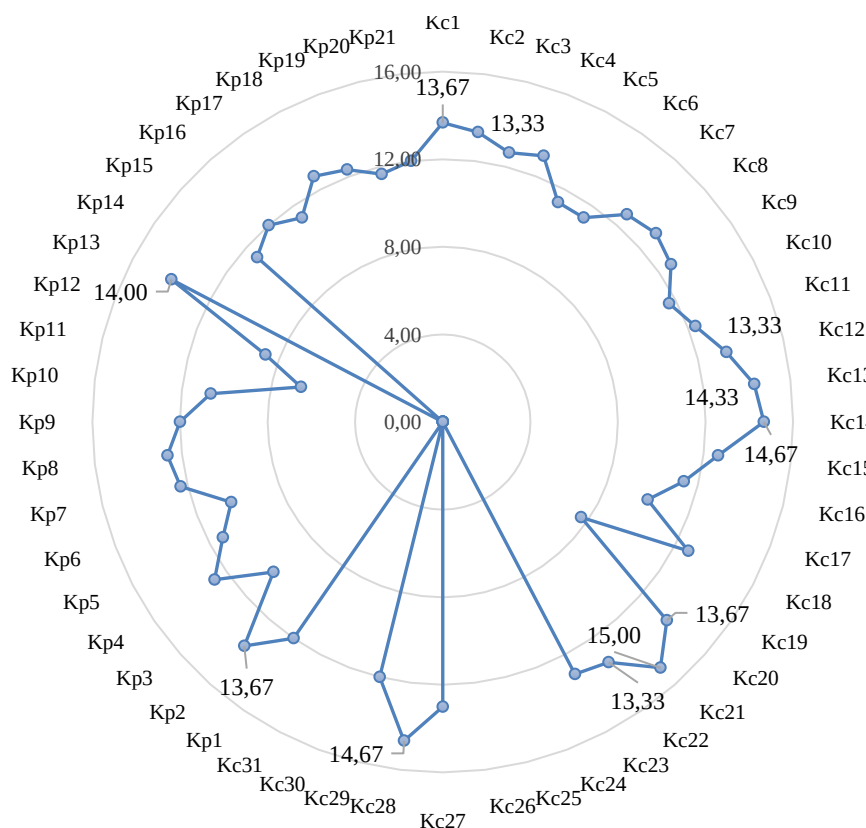


Рис. 1. Скринінг антимікробної активності солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію щодо референтного штаму *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

Таблиця 1

Хімічна структура 10 новосинтезованих солей алкіл (R-арил) оксидиалкіл амонію, що продемонстрували найвищу активність щодо досліджуваних штамів *E. Faecalis*

| Сполука | R <sub>1</sub>                      | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                                        | R <sub>4</sub>                   | n | Структурна назва                                                                                        | Зображення |
|---------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Kc1     | 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси | діетил         | діетил                                                | бензил                           | 2 | 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси]-3-(N-бензил діетиламіно)-2-пропанол хлорид              |            |
| Kc2     | 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси | -              | -4-CH <sub>3</sub> CH (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | бензил                           | 2 | 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси]-3-(N-бензил 4-метилпіперидиній)-2-пропанол хлорид       |            |
| Kc3     | 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси | метил          | цикло-гексил                                          | бензил                           | 2 | 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси]-3-(N-бензил N-метил циклогексаламіно)-2-пропанол хлорид |            |
| Kc4     | 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси | -              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>                      | бензил                           |   | 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси]-3-(N-бензил гексаметиленіміній)-2-пропанол хлорид       |            |
| Kc14    | 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси | -              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>                      | бензил                           | 2 | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-бензил диметиламіно)-2-пропанол хлорид                         |            |
| Kc22    | 2,4-дитретбутилфенокси              | -              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>                      | бензил                           | 2 | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-бензил гексаметиленіміній)-2-пропанол хлорид                   |            |
| Kc23    | 2,4-дитретбутилфенокси              | метил          | цикло-гексил                                          | бензил                           |   | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-бензил N-метил циклогексиламіно)-2-пропанол хлорид             |            |
| Kp8     | 2,4-дитретбутилфенокси              | -              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>                      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> | 0 | 1-(2,4-дитретбутилфенокси)-3-N-(4-CH <sub>3</sub> -бензил)-піролідиній)-2-пропанол хлорид               |            |
| Kp18    | 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси | метил          | метил                                                 | 4-F-бензил                       | 2 | (1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси])-(N-(4-F бензил)диметиламіно)-2-пропанол хлорид        |            |
| Kp19    | 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси | метил          | метил                                                 | 4-метил бензил                   | 2 | 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси]-3-(N-(4-метил бензил)диметиламіно)-2-пропанол хлорид    |            |

Аналогічно, ванкоміцин виявив значний анти-мікробний ефект щодо ентерококів. При концентрації 0,48 мкг/мл ванкоміцин був активним проти 32 % досліджуваних штамів. При збільшенні концентрації ванкоміцину до 0,97 мкг/мл кумулятивна ефективність ванкоміцину досягала 76 %, а при концентрації 1,95 мкг/мл – 100 %. Медіана чутливості становила 0,97 мкг/мл. Відповідно до EUCAST гранична концентрація ванкоміцину щодо *Enterococcus spp.* становить 8 мкг/мл, тобто з вибірки жоден штам не був резистентним.

На противагу ампіциліну та ванкоміцину, тетрациклін продемонстрував обмежену ефективність проти *E. faecalis*. При концентрації 0,12 мкг/мл було визначено МІК для 4 % штамів. Подвоєння концентрації інгібувало 16 % штамів. Концентрація 0,98 мкг/мл додавала до категорії чутливих до тетрацикліну ще 12 % ізолятів. Кумулятивний аналіз показав, що при концентрації 0,97 мкг/мл ефектив-

ність тетрацикліну становила 32 %. Для пригнічення всієї вибірки необхідне значне підвищення концентрації.

Мірамістин виявляв активність лише при концентрації 7,81 мкг/мл (16 % штамів), при концентрації 15,63 мкг/мл вона становила 48 %, а при концентрації 31,25 мкг/мл було визначено МІК ще для 36 % штамів. Медіана чутливості для мірамістину також становила 31,25 мкг/мл.

Декаметоксин продемонстрував помірну антимікробну активність проти *E. faecalis*, при концентрації 0,97 мкг/мл було визначено МІК для 4 % штамів. Концентрація 1,95 мкг/мл пригнічувала ще 16 %. При подвоєнні концентрації до 3,9 мкг/мл чутливими до досліджуваного антисептика було 64 % ізолятів, а при 7,81 – 92 %. Медіана чутливості для декаметоксину становила 3,9 мкг/мл, що відповідає літературним джерелам [15]. Результати чутливості клінічних штамів відображено на рис. 2.

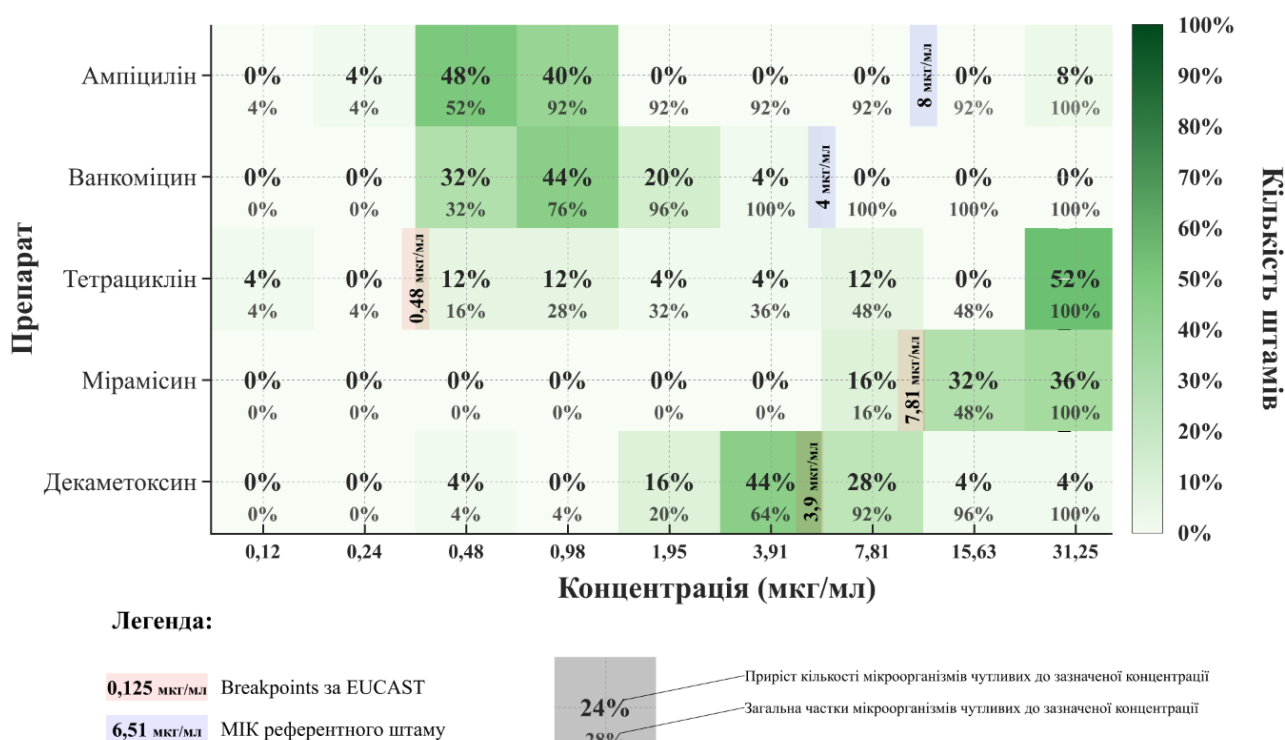
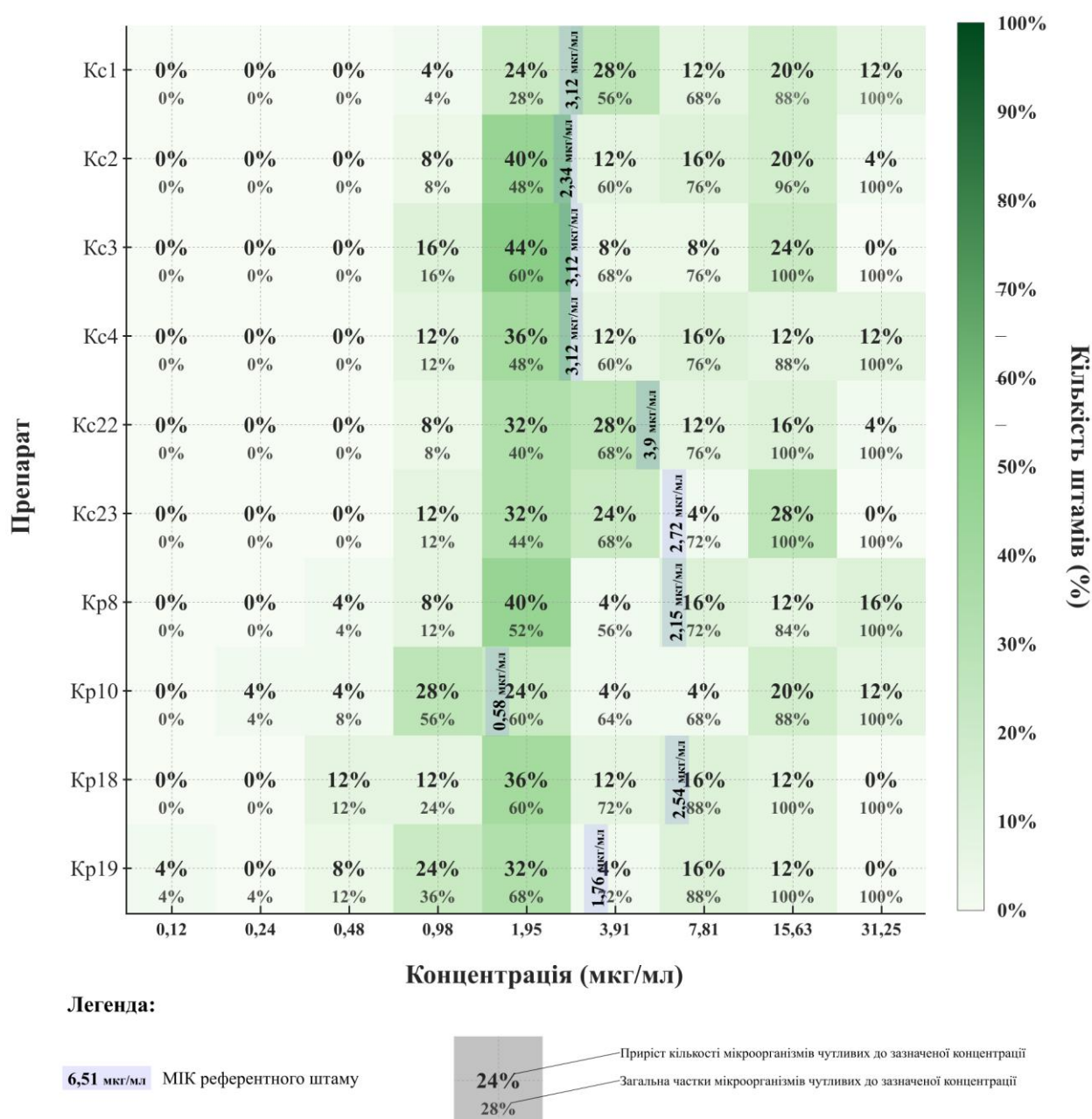


Рис. 2. Чутливість клінічних штамів *E. faecalis* до комерційних антимікробних препаратів

Відповідно до результатів, які відображено на рис. 3, Kc1 продемонструвала помірну ефективність. В концентрації 0,97 мкг/мл визначено МІК для 4 % ізолятів. Частка чутливих штамів при 1,95 мкг/мл становила 28 %, а при 3,9 мкг/мл – 56 %. У концентрації 15,63 мкг/мл частка чутливих мікроорганізмів

зростала до 88 %, що перевершувало результат активності тетрацикліну у цьому розведенні. В порівнянні з ванкоміцином і ампіциліном, Kc1 відчутно поступався, проте резистентні до ампіциліну штами були чутливими до сполуки. Медіана МІК склала 3,9 мкг/мл, що відповідало показнику декаметоксину.

Рис. 3. Чутливість клінічних штамів *E. faecalis* до похідних алкіл(арілоксіетокси)діалкіламінопропанолу

Речовина Kc2 проявила вищу активність у порівнянні з Kc1. У концентрації 0,97 мкг/мл частка чутливих штамів становила 8 %, при 1,95 мкг/мл – 48 %, а при 3,9 мкг/мл – 60 %. У концентрації 15,63 мкг/мл спостерігалася чутливість у 96 % штамів, що було співставно з ефективністю декаметоксину. Основний ефект спостерігався в діапазоні 1,95–3,9 мкг/мл, про що свідчить значення медіани МІК – 3,9 мкг/мл.

Сполука Kc3 показала високу ефективність, особливо у концентрації 1,95 мкг/мл, де чутливими виявилися 60 % штамів. При 3,9 мкг/мл частка чутливих штамів становила 68 %, досягаючи 100 % при 15,63 мкг/мл. Препарат перевершував ефективність тетрацикліну, мірамістину та декаметоксину. Оптимальна межа ефективності – 1,95 мкг/мл.

Речовина Kc4 мала подібний до Kc3 рівень активності, демонструючи 12 % чутливих штамів при 0,97 мкг/мл, 48 % – при 1,95 мкг/мл та 60 % – при

3,9 мкг/мл. При 15,63 мкг/мл препарат був ефективний щодо 88 % ізолятів. За своєю ефективністю сполука була на рівні декаметоксину, що відповідало і значенню медіани МІК – 3,9 мкг/мл.

Сполука Kc22 продемонструвала помірний антимікробний ефект. У концентрації 0,97 мкг/мл чутливими були 8 % штамів, при 1,95 мкг/мл зросла до 40 %, а при 3,9 мкг/мл – 68 %, що було співставне з декаметоксином і перевищувало показники тетрацикліну. Рівень концентрації, що відображає узагальнену ефективність – 3,9 мкг/мл.

Досліджувана речовина Kc23 мала стабільну активність, інгібуючи 12 % штамів при 0,97 мкг/мл, 44 % при 1,95 мкг/мл і 68 % при 3,9 мкг/мл. При концентрації 15,63 мкг/мл спостерігалось пригнічення всієї вибірки. Як і більшість сполук, Kc23 поступалась ефективності ванкоміцину та, частково, тетрацикліну і ампіциліну. Рівень концентрації, що відображає узагальнену ефективність становив

1,95 мкг/мл, що перевершувало показники мірамистину, декаметоксину та тетрацикліну.

Речовина Кр8 проявила активність при концентрації 0,48 мкг/мл щодо 4 % ентерококів. У концентрації 1,95 мкг/мл частка чутливих штамів становила 52 %, досягаючи 84 % в 6 розведених (15,63 мкг/мл). Кумулятивний аналіз показав, що препарат перевершував тетрациклін, декаметоксин та мірамистин на рівні 3,9-7,81 мкг/мл. Значення медіани МІК становило 1,95 мкг/мл.

Сполука Кр10 показала максимальну ефективність серед досліджуваних сполук. У концентраціях 0,24 та 0,48 мкг/мл МІК було визначено для 4 % штамів. В концентрації 0,97 мкг/мл чутливими було 36 % вибірки, а при 1,95 мкг/мл – 60 %, що відповідало значенню медіани. У концентрації 15,63 мкг/мл ефективність досягала 88 %. Досліджувана речовина проявила високу ефективність у низьких концентраціях щодо частини вибірки перевершуючи активність більшої частини препаратів порівняння.

Речовина Кр18 також була високо активною щодо ентерококів. У концентрації 0,48 мкг/мл чутливими були 12 % штамів, при 0,97 мкг/мл – 24 %, а при 1,95 мкг/мл – 60 %. Сьоме розведення сполуки (7,81 мкг/мл) інгібувало 88 % штамів, а 100 % ефективність досягалась при концентрації 15,63 %. За рівнем своєї активності сполука проявляла антимікробний ефект в діапазоні активності ванкоміцину та ампіциліну, хоча частка чутливих штамів була нижчою.

Сполука Кр19 проявила активність на рівні Кр10 та Кр18. Антимікробна активність зафіксована у концентрації 0,12 мкг/мл, чутливими були 4 % штамів. При розведенні 0,97 мкг/мл МІК визначили для 24 %, а при 1,95 мкг/мл – ще для 32 %, тобто кумулятивне значення становило 68 %. Сполука проявила високу ефективність проявивши ефект у нижчих концентраціях ніж препарати порівняння. Концентрація, яка відображає узагальнену ефективність щодо *E. faecalis* становила – 1,95 мкг/мл.

**Обмеження дослідження.** Обмеженням даного дослідження є його проведення щодо одного виду ентерококів, без урахування *E. faecium*, який також має значне клінічне значення та демонструє широку резистентність до антибіотиків. Крім того, використано обмежену вибірку клінічних ізолятів (n=25), що може впливати на узагальнення отриманих результатів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективи подальших досліджень включають розширення спектра досліджуваних мікроорганізмів, зокрема *E. faecium*, та визначення цитотоксичності. Важливим є також вивчення механізмів дії та фармакокінетики сполук.

#### 4. Висновки

Проведене дослідження антимікробної активності 52 новосинтезованих похідних алкіл (арилоксиетокси)діалкіламінопропанолу щодо *E. faecalis* ATCC 29212, а також щодо 25 клінічних ізолятів ентерококів, дозволило виявити перспективні сполуки з вираженим антимікробним ефектом. Результати скринінгу на референтному штамі дозволили ідентифікувати декілька сполук, що характеризувалися зонами затримки росту понад 14 мм, зокрема Кс21,

Кс14, Кс28, Кс13 та Кр13. Подальше визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) для десяти найбільш активних сполук підтвердило їхню високу активність: Кр10 (0,58±0,10 мкг/мл), Кр19 (1,76±0,19 мкг/мл), Кр8 (2,15±0,48 мкг/мл), Кс2 (2,34±0,39 мкг/мл), Кр18 (2,54±0,58 мкг/мл), Кс23 (2,72±1,29 мкг/мл), Кс1, Кс3, Кс4 (3,12±0,48 мкг/мл) та Кс22 (3,90±1,07 мкг/мл). Особливо виділялася сполука Кр10, яка продемонструвала найменше значення МІК, що свідчить про її значний потенціал як антимікробного агента.

Важливо відзначити, що дослідження антимікробної активності виділених сполук щодо клінічних ізолятів *E. faecalis* дозволило не лише визначити їхній спектр активності, але й оцінити їхню ефективність у порівнянні з відомими антибіотиками (ампіциліном, ванкоміцином) та антисептиками (мірамистином, декаметоксином). Ці результати є особливо важливими з огляду на зростаючу проблему антибіотикорезистентності та необхідність пошуку альтернативних засобів для боротьби з інфекціями, спричиненими резистентними штамми ентерококів. Крім того, доведено ефективність арил ациклічних аміноспиртів до ампіцилін резистентних штамів, що надає сподівання на їх перспективність у розробці лікарських засобів. Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення арил ациклічних аміноспиртів, особливо сполуки Кр10, як потенційних кандидатів для розробки нових антимікробних засобів.

#### Конфлікт інтересів

Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, в тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

#### Фінансування

Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

#### Доступність даних

Дані будуть надані за обґрунтованим запитом.

#### Використання засобів штучного інтелекту

Автори використовували технології штучного інтелекту у допустимих рамках для надання власних перевірених даних, що описано у розділі з методикою дослідження.

#### Подяки

Автор статті висловлює щирі подяки канд. фарм. наук Ю.В. Короткому за синтез досліджуваних сполук та надання технічної інформації про них. А також, особливу подяку висловлює академіку НАН та НАМН України, завідувачу кафедри мікробіології та паразитології НМУ імені О. О. Богомольця В. П. Широбокову, а також завідувачу кафедри мікробіології ВНМУ імені М. І. Пирогова, професору В. П. Ковальчуку, за їх наукове керівництво аспірантурою автора та координацію виконання дослідницької діяльності.



## Література

1. Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A. et al. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399 (10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02724-0)
2. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance (2024). WHO, 56. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>
3. Weiner, L. M., Webb, A. K., Limbago, B., Dudeck, M. A., Patel, J., Kallen, A. J. et al. (2016). Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 37 (11), 1288–1301. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.174>
4. Antimicrobial resistance surveillance in Europe (2023). ECDC. <https://doi.org/10.2900/63495>
5. Demchenko, N., Suvorova, Z., Fedchenkova, Y., Shpychak, T., Shpychak, O., Bobkova, L., Demchenko, S. (2021). Synthesis and antibacterial activity of 3-arylaminoethyl-1-(2-oxo-2-arylethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a] azepin-1-ium bromides and aryl-(4-R1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulen-1-ylmethyl)-amines. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (34), 51–57. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249480>
6. Rosa, W. C., Rocha, I. O., Rodrigues, M. B., Coelho, H. S., Denardi, L. B., Ledur, P. C. et al. (2020). Novel Alkyl(aryl)-Substituted 2,2-Difluoro-6-(trichloromethyl)-2H-1,3,2-oxazaborinin-3-ium-2-uides: Synthesis, Antimicrobial Activity, and CT-DNA Binding Evaluations. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01328>
7. Baker, J. R., Cossar, P. J., Blaskovich, M. A. T., Elliott, A. G., Zuegg, J., Cooper, M. A. et al. (2022). Amino Alcohols as Potential Antibiotic and Antifungal Leads. *Molecules*, 27 (7), 2050. <https://doi.org/10.3390/molecules27072050>
8. Дронова, М. Л. (2015). Дослідження впливу похідного арилалкілатфатифічних аміноспиртів KBM-194 на проникність мембрани бактерій. *Медичні та фармацевтичні науки*, 86–89.
9. Короткий, Ю. В., Смертенко, О. А. (2013). Пат. № 86109. Четвертинні солі 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксид-1-етокси]-3-(N-алкілдіалкіламіно)-2-пропанолу. МКП C07D 213/00. № u201308693; заявл. 10.07.2013; опубл. 10.12.2013, Бюл. № 23.
10. Короткий, Ю. В., Смертенко, О. А. (2014). Пат. № 93482. Четвертинні солі 1-[(2,4-дитретбутил)феноксид-1-етокси]-3-(N-алкілдіалкіламонію)-2-пропанолу. МКП C07D 213/00. № u201400149; заявл. 10.01.2014; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19.
11. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (2021). Clinical and Laboratory Standards Institute.
12. Kowalska-Krochmal, B., Dudek-Wicher, R. (2021). The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens*, 10 (2), 165. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020165>
13. Balouiri, M., Sadiki, M., Ibensouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6 (2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
14. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters (Version 14.0) (2024). The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Available at: <http://www.eucast.org>
15. Сидорчук Л. І., Сидорчук Р. І., Міхєєв А. О., Джурак В. С., Сидорчук І. Й. (2022). Селекція декамтоксинорезистентних варіантів мікроорганізмів за використання у клінічних умовах четвертинних амонієвих сполук упродовж 50 років (1972–2022 рр). *Клінічна та експериментальна патологія*, 21 (3), 13–19. <https://doi.org/10.24061/1727-4338>

*Received 31.10.2024**Received in revised form 28.11.2024**Accepted 19.12.2024**Published 26.12.2024*

**Володимир Борисович Настенко**, кафедра «Мікробіології та паразитології з основами імунології», Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601

**E-mail:** [encelad1991@gmail.com](mailto:encelad1991@gmail.com)