

## АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ АРИЛОКСИЕТОКСИ ДІАЛКІЛАМІНОПРОПАНОЛУ ЩОДО РЕФЕРЕНТНИХ ШТАМІВ НЕТУБЕРКУЛЬОЗНИХ МІКОБАКТЕРІЙ

В. Б. Настенко

**Objective.** To evaluate the *in vitro* antimycobacterial activity of novel quaternary ammonium salts, derived from alkyl(aryloxyethoxy)dialkylaminopropanol against reference strains of nontuberculous mycobacteria (NTM).

**Materials and Methods.** A total of 52 synthesized compounds, obtained via phase-transfer catalysis, were studied. The activity was assessed in two stages: initial screening using the agar diffusion method (well method), followed by minimum inhibitory concentration (MIC) determination through serial dilution. Primary testing was performed on *Mycobacterium smegmatis*, followed by evaluation on *M. terrae*, *M. avium*, and *M. B5* using the proportion method on Löwenstein–Jensen medium. Compounds were tested at three concentrations: K-I (MIC for *M. smegmatis*), K-II ( $10\times$ MIC), and K-III ( $100\times$ MIC).

**Results.** Ten compounds with the highest activity against *M. smegmatis* were identified during the screening stage. The most active was Kc12 (MIC –  $0.22\pm0.02$   $\mu\text{g/mL}$ ). Other active compounds included: Kc16, Kc13, Kc15, Kp15, Kp20, Kp18, Kc22, Kc14, and Kp16. Among the NTM strains, *M. terrae* and *M. B5* were the most sensitive. At K-II, compounds Kc12, Kc13, Kc15, Kc16, Kc22, and Kp18 inhibited bacterial growth by more than 95 %. Kc15 demonstrated the efficacy comparable to rifampicin, while Kp18 and Kc12 surpassed streptomycin. *M. avium* exhibited resistance, with growth suppression below 5 %, observed only at K-III in a few compounds. The least active was Kp20.

**Conclusions.** Ten promising compounds were identified, notably Kc12, Kc15, Kp18, Kc16, and Kc22, whose activity exceeded that of streptomycin and approached rifampicin in some cases. The findings highlight the potential of these compounds for further preclinical development in the treatment of NTM infections

**Keywords:** antimicrobial resistance, nontuberculous mycobacteria, *M. smegmatis*, aryl amino alcohols, MIC, proportion method, rifampicin

### How to cite:

Nastenko, V. (2025). Antimycobacterial activity of new aryloxyethoxy-dialkylaminopropanol derivatives against reference strains of nontuberculous mycobacteria. ScienceRise: Biological Science, 1 (42), 12–17. <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2025.326435>

© The Author(s) 2025

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

### 1. Вступ

Антимікробна резистентність до антибіотиків сьогодні визнається однією з найсерйозніших загроз глобальній охороні здоров'я. За оцінками ВООЗ, щороку понад 1,27 мільйона людей помирають безпосередньо через інфекції, спричинені резистентними патогенами, а ще близько 5 мільйонів – мають АМР як супутній чинник [1]. Особливо тривожним є зростання стійкості серед мікобактерій – зокрема збудника туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*) та нетуберкульозних видів (НТМ).

У переліку пріоритетних патогенів ВООЗ 2024 року *M. tuberculosis* віднесений до категорії критичного пріоритету, що свідчить про його надзвичайну епідеміологічну небезпеку і обмеженість терапевтичних варіантів [2]. Цей патоген фігурував у пріоритетних списках ВООЗ і раніше – зокрема, у версії 2017 року, яка була першою систематичною спробою класифікації бактеріальних загроз. Однак якщо у 2017 році основний акцент був зроблений на

грамнегативні резистентні бактерії, то у версії 2024 року *M. tuberculosis* виокремлений як єдиний представник кислотостійких бактерій у категорії критичного пріоритету, що підкреслює його унікальну небезпеку та потребу у створенні нових протимікобактеріальних засобів [3].

Паралельно з туберкульозом зростає клінічне значення нетуберкульозних мікобактерій, які за останні роки стали важливою причиною захворюваності серед людей із хронічними легеневиими хворобами, імунодефіцитними станами, або після трансплантації. Найбільш клінічно значущими є представники комплексів *M. avium*, *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. terrae*, інфекції якими часто мають хронічний, рецидивний перебіг та супроводжуються високим рівнем вродженої або набутої резистентності до антибіотиків [4, 5].

У доклінічній практиці низка швидкорослих НТМ, зокрема *M. smegmatis*, широко використовуються як модельний об'єкт для оцінки активності нових протимікобактеріальних речовин. Цей штам має

структурну подібність до патогенних мікобактерій, зокрема у будові клітинної стінки, однак не є патогеном, що робить його ідеальним для первинного скринінгу потенційних препаратів [6, 7].

З огляду на критичну потребу у нових антимікобактеріальних засобах, сьогодні активізовано дослідження нових хімічних класів сполук, зокрема похідних четвертинних амонієвих солей та арилоксиетокси-діалкіл амінопропанолів. Такі речовини, завдяки своїм амфіфільним властивостям, здатні порушувати цілісність клітинної мембрани мікобактерій або інгібувати ключові ферменти, залучені до життєво важливих процесів [8, 9]. Попередні дослідження свідчать про широкий спектр антимікробної активності похідних арил ациклічних аміноспиртів, які демонструють ефективність як проти бактерій, так і щодо низки патогенних грибів, що підтверджує їх потенціал як мультифункціональних антимікробних агентів [10, 11]

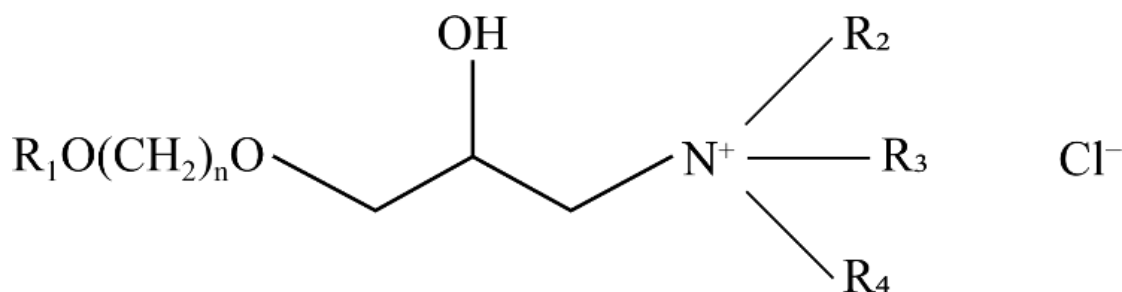
Дослідження антимікобактеріальної активності подібних сполук є не лише інструментом пошуку

нових терапевтичних молекул, а й способом кращого розуміння механізмів мікобактеріальної резистентності. Особливу цінність мають ті сполуки, які проявляють активність проти як швидкозростаючих модельних штамів, так і клінічно значущих патогенів, зокрема *M. avium* та *M. terrae*. Такі речовини потенційно можуть бути використані як основа для нових протимікобактеріальних препаратів широкого спектра дії.

## 2. Матеріали і методи

Дослідна частина виконувалась на базі кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця у період 2021–2023 років.

Об'єктом дослідження виступили 52 похідні алкіл (R-арил) оксиди-алкіл амонію, синтезовані в Інституті органічної хімії НАН України в умовах міжфазного каталізу [12, 13]. Загальна структура отриманих сполук відповідає формулі похідних алкіл(арилоксиетокси)діалкіламінопропанолу:



Для кожного експерименту з свіжовиготовленої культури мікроорганізмів готували інкуляти, який розводили в МПБ (ТОВ "Фармактив") до концентрації  $1,5 \times 10^8$  КУО/мл. Першим етапом дослідження був скринінг антибактеріальної активності на референтному штамі *Mycobacterium smegmatis* CIP 56.5 з метою відбору десяти найбільш ефективних сполук. Скринінг включав два послідовні підетапи: перший – попередній відбір активних речовин методом агар-дифузії («метод колодізів») (Singh et al., 2019); другий – визначення найбільш активних сполук шляхом серійних розведень [14].

Наступний етап передбачав вивчення антимікобактеріальної дії щодо представників нетуберкульозних мікобактерій (*M. B-5*, *M. terrae* (DSM 43227) та *M. avium* ATCC 25291) непрямым пропорційним методом на щільному поживному середовищі Левенштейна–Єнсена (HiMedia). Цей метод базується на порівнянні росту колоній тест мікроорганізмів на контрольному середовищі та середовищі з додаванням певної концентрації протимікробного препарату.

Ізоляти вважалися нечутливими до досліджуваних арил ациклічних аміноспиртів, якщо кількість колоній на середовищі з антибіотиком перевищувала 1 % від кількості на контрольному середовищі. Методика була адаптована згідно з рекомендаціями ВООЗ та попередніми класичними дослідженнями Канетті [15].

Досліджуванні сполуки були підготовлені в трьох концентраціях, де К-I відповідала концентрації, що визначена при скринінгу на *M. smegmatis*; К-II –  $10 \times \text{МІК}$  *M. smegmatis*, а К-III –  $100 \times \text{МІК}$  *M. smegmatis*. В якості контрольних препаратів були використані стрептоміцин (ПАТ «Київмедпрепарат») в концентрації 4,0 мкг/мл та рифампіцин (виробництво ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод») в концентрації 40,0 мкг/мл. Усі проведені дослідження були проведені в трьохкратному повторі з наступним поданням даних у вигляді  $m \pm \text{SD}$  (середнє  $\pm$  стандартне відхилення). Для порівняння між групами використовували метод ANOVA з подальшим застосуванням постхок тесту Тьюкі для виявлення статистично значущих відмінностей.

## 3. Результати дослідження та їх обговорення

Скринінг антимікобактеріальної активності похідних четвертинних солей арилоксиетокси діалкіл амонію у твердому поживному середовищі методом «колодізів» дозволив виявити низку сполук з вираженим інгібуючим впливом на ріст *M. smegmatis*. Найвищу активність серед досліджуваних речовин продемонструвала сполука Кс28, яка забезпечила найбільшу зону пригнічення росту мікобактерій. Помірний рівень активності відзначено також для сполук Кс29, Кр13, Кс3, Кр17, Кс27, Кр1 та Кр18. Загалом інгібуючий ефект із формуванням зон росту,

які свідчать про наявність антимікобактеріальної дії, був виявлений у 12 сполук. Водночас вісім з протестованих речовин не проявили суттєвої активності та були виключені із дослідження.

Четвертинні солі арилоксиетокси-діалкіламонію виявили значну антимікобактеріальну активність проти *M. smegmatis*. За результатами визначення МІК методом серійних розведень, 41 сполука мала значення МІК у межах 1–20 мкг/мл. Десять найактивніших сполук мали МІК  $\leq 4$  мкг/мл (Табл. 1). До цього переліку увійшли: Кс12, Кс16, Кс13, Кс15,

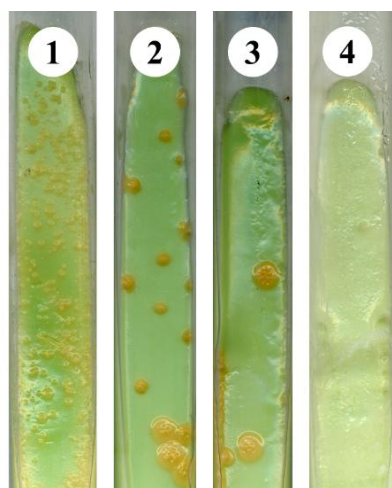
Кр15, Кр20, Кр18, Кс22, Кс14 та Кр16. Ще 22 сполуки показали середній рівень активності з МІК у межах 4–10 мкг/мл. Низка речовин із МІК понад 10 мкг/мл або слабо вираженою дією не становлять перспективи для подальших досліджень через недостатню ефективність проти тестового мікроорганізму.

Дослідження показали, що більшість синтезованих сполук виявляли виражену антимікобактеріальну активність при високих концентраціях (рис. 1), хоча рівень чутливості між штамами суттєво варіював (рис. 2).

Таблиця 1

Найактивніші похідні арилоксиетокси-діалкіламонію проти *M. smegmatis*: результати тестування МІК

| Код сполуки | Хімічна назва                                                                                               | МІК $\pm$ SD (мкг/мл) |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Кс12        | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-бензил диметиламино)-2-пропанол хлорид                             | 0.22 $\pm$ 0.02       |
| Кс16        | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-бензил 4-метилпиперидний)-2-пропанол хлорид                        | 1.26 $\pm$ 0.29       |
| Кс13        | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-метил морфоліний)-2-пропанол йодид                                 | 1.36 $\pm$ 0.24       |
| Кс15        | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-бензил пирролідиний)-2-пропанол хлорид                             | 1.56 $\pm$ 0.24       |
| Кр15        | 1-(2,4-дитретбутилфенокси)-3-(N-(4-метил бензил)-гексаметиленіміній)-2-пропанол хлорид                      | 2.14 $\pm$ 0.48       |
| Кр20        | 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси-1-етокси]-3-(N-(4-метил бензил гексаметиленіміній)-2-пропанол хлорид | 2.34 $\pm$ 0.39       |
| Кр18        | 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси-1-етокси]-3-(N-(4-F бензил) диметиламино)-2-пропанол хлорид          | 2.73 $\pm$ 0.48       |
| Кс22        | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-бензил гексаметиленіміній)-2-пропанол хлорид                       | 3.12 $\pm$ 0.48       |
| Кс14        | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-бензил диметиламино)-2-пропанол хлорид                             | 3.51 $\pm$ 0.39       |
| Кр16        | 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-(4-метил бензил)-деметиламино)-2-пропанол хлорид                   | 3.51 $\pm$ 0.39       |



1 – Ріст *M. terrae* на середовищі Левенштейна-Єнсена без додавання антимікробних речовин

2 – Ріст *M. avium* на середовищі Левенштейна-Єнсена з додаванням Кр15 К-II

3 – Ріст *M. B<sub>5</sub>* на середовищі Левенштейна-Єнсена з додаванням Кс15 К-I

4 – Повне пригнічення культури мікобактерій під дією дослідних сполук

Рис. 1. Особливості росту мікобактерій при дослідженні антибактеріальних властивостей четвертинних солей арилоксиетокси діалкіл амонію методом пропорцій

Дослідження антимікобактеріальної активності сполуки Кс12 показало, що її мінімальна інгібуюча концентрація (К-I) становить  $0,22 \pm 0,02$  мкг/мл, забезпечуючи 50 % інгібування *M. terrae*. Збільшення концентрації у 10 разів знижувало виживаність бактерій до 16 %.

Повне пригнічення росту досягалося лише на рівні К-III ( $p < 0,001$ ). Штам *M. B<sub>5</sub>* виявився ще чутливішим: при К-I виживало 6 % клітин, а К-II спричиняла майже повне знищення (1 %) ( $p < 0,001$ ). Водночас *M. avium* демонстрував значно меншу чутливість – при К-I зберігалося 70 % клітин, при К-II –

71 %, і лише К-III знижувала життєздатність до 1 % ( $p < 0,001$ ).

У порівнянні з контрольними антибіотиками, Kc12 поступалася рифампіцину (який повністю інгібував бактерії), проте перевищувала за ефективністю стрептоміцин щодо *M. avium*.

Kc13 показала помірну активність проти *M. terrae*: 53 % виживаності при К-I, 5 % при К-II, і по-

вне пригнічення на К-III ( $p < 0,001$ ). Для *M. B5* ефективність була високою: вже К-I знижувала виживаність до 5 %, а К-II і К-III повністю знищували культуру. У випадку з *M. avium*, резистентність була вираженою: К-I – 71 %, К-II – 65 %, а лише К-III – 3 % ( $p < 0,001$ ). Порівняно з рифампіцином, Kc13 поступалася, однак перевершувала стрептоміцин (14 %).

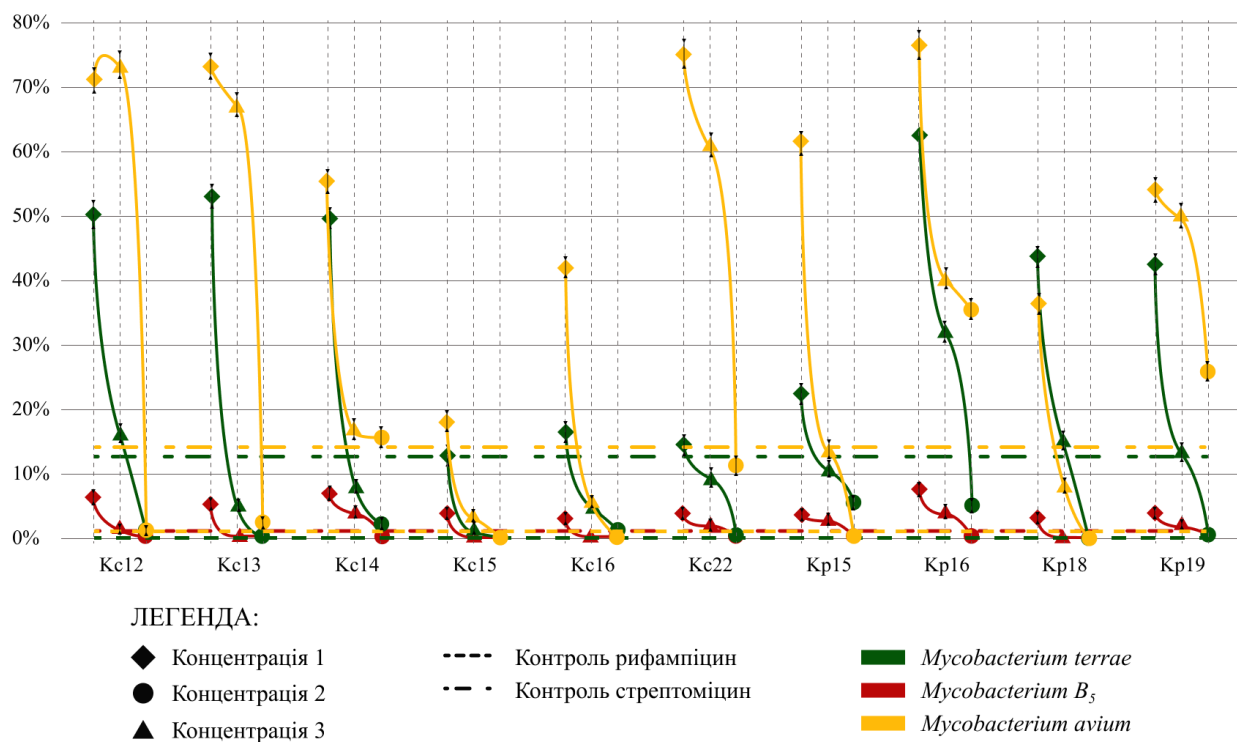


Рис. 2. Динаміка росту мікобактерій під впливом арилоксиетокси диалкіл амонієвих солей, метод пропорцій

Kc14 виявила середню активність проти *M. terrae*: при К-I життєздатність становила 50 %, К-II знижувала її до 8 %, а К-III – до 2 % ( $p < 0,001$ ). *M. B5* був більш чутливим – при К-I виживало 7 % клітин, тоді як К-II та К-III повністю інгібували ріст ( $p < 0,001$ ). *M. avium* залишався стійким: при К-I зберігалася 54 %, при К-II – 16 %, і навіть при К-III – також 16 % ( $p = 0,396$ ), що свідчить про низьку чутливість цього штаму до сполуки.

Kc15 показала високу антимікобактеріальну ефективність, особливо щодо *M. terrae* та *M. B5*. Для *M. terrae* при К-I залишалася 13 % життєздатних клітин, при К-II – лише 1 %, а при К-III – повне знищення культури ( $p < 0,001$ ). *M. B5* виявив аналогічну чутливість: 13 % (К-I), 1 % (К-II) та 0 % (К-III) ( $p < 0,001$ ). У випадку *M. avium* при К-I виживаність становила 18 %, при К-II – 3 %, тоді як К-III забезпечувала повне інгібування ( $p < 0,001$ ). Kc15 продемонструвала ефективність, співставну з рифампіцином, і переважала стрептоміцин.

Kc16 проявила виражену активність щодо *M. terrae*: при К-I виживаність становила 17 %, при К-II – 5 %, а при К-III – лише 1 % ( $p < 0,001$ ). *M. B5* виявив ще більшу чутливість – вже при К-I життєздатність знижувалася до 3 %, а при К-II і К-III – повне пригнічення ( $p < 0,001$ ). *M. avium* був менш сприйнятливим: при К-I залишалася 41 % клітин, при

К-II – 5 %, а при К-III – 0 %, однак статистична значущість була нижчою ( $p = 0,226$ ), що може свідчити про варіативну чутливість до сполуки.

Kc22 продемонструвала подібну динаміку дії щодо *M. terrae*: при К-I залишалася 15 % клітин, при К-II – 9 %, а при К-III – лише 1 % ( $p < 0,001$ ). Для *M. B5* ефект був помітний – 4 % при К-I, 2 % при К-II, і повне знищення при К-III ( $p < 0,001$ ). У випадку *M. avium* навіть при найвищій концентрації повного пригнічення не досягнуто: 74 % життєздатності при К-I, 60 % при К-II, і лише 11 % при К-III ( $p < 0,001$ ), що підтверджує низьку чутливість цього штаму до Kc22.

Kp16 продемонструвала обмежену активність щодо *M. terrae*: при К-I виживаність становила 63 %, при К-II – 32 %, а К-III знижувала її до 5 % ( $p < 0,001$ ). *M. B5* виявив високу чутливість – вже при К-I життєздатність була 7 %, при К-II – 3 %, а К-III забезпечувала повне знищення ( $p < 0,001$ ). У випадку з *M. avium* ефективність була значно нижчою: 76 % при К-I, 40 % при К-II, 36 % при К-III ( $p < 0,001$ ), що свідчить про виражену стійкість до дії сполуки.

Kp18 виявила високу активність проти *M. terrae*, з виживаністю 44 %, 15 % та 0 % при концентраціях К-I, К-II та К-III відповідно ( $p < 0,001$ ). Для *M. B5* вже при К-I залишалася лише 3 % життєздатних клітин, а вищі концентрації повністю зни-

щували культуру ( $p < 0,001$ ). *M. avium* при К-I зберігав 36 % життєздатності, при К-II – 8 %, а при К-III повністю пригнічувався (0 %) ( $p < 0,001$ ). Сполука демонструє ефективність на рівні рифампіцину та перевершує стрептоміцин.

Кр20 показала низьку ефективність щодо *M. terrae*, оскільки при К-I залишалося 43 % клітин, при К-II – 13 %, а повне пригнічення спостерігалось лише при К-III (1 %) ( $p < 0,001$ ). *M. B5* був чутливішим: 4 % при К-I, 2 % при К-II, 0 % при К-III ( $p < 0,001$ ). У випадку *M. avium* навіть найвища концентрація не забезпечувала повного знищення — виживаність становила 53 % (К-I), 48 % (К-II) та 25 % (К-III) ( $p < 0,001$ ), що свідчить про високу резистентність цього штаму. Загалом, Кр20 поступалася за ефективністю обом контрольним антибіотикам.

**Обмеження дослідження.** Обмеженням даного дослідження є те, МІК арил ациклічних аміноспиртів для визначення антимікобактеріальних властивостей визначалось на штамі *M. smegmatis*, а не безпосередньо на представниках НТМ. Для повноти результату, варто розширити дослідження з використанням клінічних штамів НТМ.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження включають розширення спектра досліджуваних мікроорганізмів, зокрема з використанням клінічних ізолятів НМТ та референтних штамів збудників туберкульозу (*M. tuberculosis* та *M. bovis*). Важливим є вивчення механізмів дії та фармакокінетичних властивостей, що дозволить оцінити їхню терапевтичну перспективність.

## 5. Висновки

Отримані результати демонструють значний потенціал четвертинних солей арилоксиетоксидіалкіл-амонію як перспективних антимікобактеріальних агентів. Скринінг у твердому поживному середовищі методом «колодізів» дозволив виявити низку активних сполук проти *Mycobacterium smegmatis*. Найвираженіший інгібуючий ефект зафіксовано для Кс28, яка сформувала найбільшу зону затримки росту. Дещо нижчу, але помітну активність виявили Кс29, Кр13, Кс3, Кр17, Кс27, Кр1 та Кр18. Загалом 12 сполук демонстрували чіткі зони інгібування, що вказує на їх дію навіть у дифузійних умовах. Водночас вісім речовин не проявили суттєвої активності, ймовірно, через низьку проникність або слабку спорідненість до клітинної оболонки мікобактерій.

Результати визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) методом серійних розведень підтвердили ефективність цих сполук, а також дозволили кількісно оцінити силу їх антимікобактеріальної дії. З 41 протестованої речовини, десять показали високий рівень активності при  $\text{МІК} \leq 4 \text{ мкг/мл}$ . Найпотужнішою виявилась Кс12 ( $0,22 \pm 0,02 \text{ мкг/мл}$ ), а серед найбільш ефективних також були Кс16, Кс13,

Кс15, Кр15, Кр20, Кр18, Кс22, Кс14 та Кр16. Решта сполук мали середню або низьку активність, що обмежує їх подальший фармакологічний інтерес.

У дослідях на інших штамів мікобактерій, зокрема *M. terrae*, *M. B5* і *M. avium*, спостерігалися подібні закономірності. Найчутливішими виявилися *M. terrae* та *M. B5*, щодо яких сполуки Кс15, Кр18, Кс16 і Кс22 забезпечували майже повне пригнічення росту вже на середньому рівні концентрацій. У більшості випадків ці речовини перевершували за ефективністю стрептоміцин, а окремі з них – наближались до дії рифампіцину. Натомість *M. avium* демонстрував стабільно низьку чутливість: лише поодинокі сполуки забезпечували пригнічення росту при К-III.

Таким чином, результати комплексного скринінгу дозволяють виокремити групу найбільш активних сполук із потенціалом для подальшої доклінічної розробки. Їх висока активність у низьких концентраціях, зокрема щодо модельних та клінічно значущих штамів, є вагомим підґрунтям для наступних досліджень – у тому структурної оптимізації та токсикологічного аналізу.

## 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 підтверджують, що не використовували технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

## Подяки

Автор статті висловлює щире подяку канд. фарм. наук Ю.В. Короткому за синтез досліджуваних сполук та надання технічної інформації про них, доценту кафедри мікробіології та паразитології НМУ імені О. О. Богомольця канд. мед. наук Понятовському В. А. за надання штамів для дослідження. 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. WHO. Global tuberculosis report 2023 (2023). World Health Organization, 75. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>
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. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>

3. WHO Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis (WHO/EMP/IAU/2017.12) (2017). World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/311820>
4. Alffenaar, J.-W., Märtson, A.-G., Heysell, S. K., Cho, J.-G., Patanwala, A., Burch, G. et al. (2021). Therapeutic Drug Monitoring in Non-Tuberculosis Mycobacteria Infections. *Clinical Pharmacokinetics*, 60 (6), 711–725. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01000-6>
5. Gu, Y., Nie, W., Huang, H., Yu, X. (2023). Non-tuberculous mycobacterial disease: progress and advances in the development of novel candidate and repurposed drugs. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1243457>
6. Moreira, W., Lim, J. J., Yeo, S. Y., Ramanujulu, P. M., Dymock, B. W., Dick, T. (2016). Fragment-Based Whole Cell Screen Delivers Hits against *M. tuberculosis* and Non-tuberculous Mycobacteria. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01392>
7. Saxena, S., Spaink, H. P., Forn-Cuní, G. (2021). Drug Resistance in Nontuberculous Mycobacteria: Mechanisms and Models. *Biology*, 10 (2), 96. <https://doi.org/10.3390/biology10020096>
8. Kaur, P., Krishnamurthy, R. V., Shandil, R. K., Mohan, R., & Narayanan, S. (2023). A Novel Inhibitor against the Biofilms of Non-Tuberculous Mycobacteria. *Pathogens*, 13 (1), 40. <https://doi.org/10.3390/pathogens13010040>
9. Stokes, J. M., Yang, K., Swanson, K., Jin, W., Cubillos-Ruiz, A., Donghia, N. M. et al. (2020). A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell*, 180 (4), 688–702.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>
10. Osypchuk, N. O., Nastenka, V. B., Shirobokov, V. P., Korotkyi, Y. V. (2020). Sensitivity of antifungal preparations of *Candida* isolates from sub-biotopes of the human oral cavity. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11 (1), 82–87. <https://doi.org/10.15421/022011>
11. Настенко, В. Б., Короткий, Ю. В., Смертенко, О. А., Осипчук, Н. О., Широбоков, В. П., Чоботар, А. П. (2018). Вивчення протимікробної активності солей алкіл (г-арил) оксидіалкіл амонію щодо референтних штампів мікроорганізмів. *Мікробіологія і біотехнологія*, 1 (41), 18–27. [https://doi.org/10.18524/2307-4663.2018.1\(41\).117806](https://doi.org/10.18524/2307-4663.2018.1(41).117806)
12. Короткий, Ю. В., Смертенко, О. А. (2013). Пат. № 86109. Четвертинні солі 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси]-3-(N-алкілдіалкіламіно)-2-пропанолу. МКП C07D 213/00. № u201308693; заявл. 10.07.2013; опубл. 10.12.2013, Бюл. № 23.
13. Короткий, Ю. В., Смертенко, О. А. (2014). Пат. № 93482. Четвертинні солі 1-[(2,4-дитретбутил)фенокси-1-етокси]-3-(N-алкілдіалкіламонію)-2-пропанолу. МКП C07D 213/00. № u201400149; заявл. 10.01.2014; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19.
14. Balouiri, M., Sadiki, M., Ibsouda, 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>
15. Mpeirwe, M., Komakech, K., Ssesazi, D., Ogwang, P. E., Bazira, J. (2024). Combination Activity of Standard Antituberculosis Drugs and Extracts of Medicinal Plants Commonly Used in Traditional Treatment of Tuberculosis in Uganda. *Advances in Infectious Diseases*, 14 (3), 511–522. <https://doi.org/10.4236/aid.2024.143037>

*Received 27.02.2025*

*Received in revised form 20.03.2025*

*Accepted 03.04.2025*

*Published 10.04.2025*

**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)