

Дослідження протимікробної активності амінометансульфокислот щодо штамів *Staphylococcus aureus* із різним рівнем чутливості до антибіотиків

Т. Л. Гридіна*¹, Р. Є. Хома^{2,3}, А. А-А. Еннан², А. С. Федчук^{2,4}, О. А. Грузевський¹

¹Одеський національний медичний університет, Україна, ²Фізико-хімічний інститут захисту навколишнього середовища і людини МОН та НАН України, м. Одеса, ³Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна, ⁴Науково-дослідний центр «Біомедична перевірка продуктів та препаратів», м. Одеса, Україна

Ключові слова:

аміноссульфо-
кислоти,
протимікробна
активність,
*Staphylococcus
aureus*.

Запорізький

медичний
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 2(113). –
С. 234–239

DOI:

10.14739/2310-1210.
2019.2.161502

*E-mail:

tatyanagridina1207@
gmail.com

Одним із завдань стратегії ВООЗ щодо запобігання формуванню резистентності до антибіотиків у мікроорганізмів є пошук нових сполук із протимікробною активністю для створення надалі нових антимікробних препаратів.

Мета роботи – виявлення пригнічувального впливу амінометансульфокислоти (AMSA) та її похідних: N-метил- (MeAMSA), N-(2-гідроксиетил)- (HEAMSA), N-бензил- (BnAMSA), N-(*трем*-бутил)- (*t*-BuAMSA), 4-(N-феніламінометил)феніл- (PhAMPhAMSA) на ріст штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 2592, *Staphylococcus aureus* 2781 та *Staphylococcus aureus* Кунда з різним рівнем чутливості до антибіотиків.

Матеріали та методи. Під час досліджень використовували метод серійних розведень на рідкому поживному середовищі. Для цього розчиняли хімічні сполуки у ДМСО (до кінцевої концентрації 1 %) і готували розведення препаратів на бульйоні Мюллера–Хінтона в кінцевій концентрації 5 ммоль/л, 10 ммоль/л. Облік результатів виконували через 18–20 годин інкубації при 37 °C за допомогою приладу Densi-La-Meter. Як референс-препарат використовували сульфаніламід.

Результати. Препарат AMSA пригнічував ріст усіх досліджуваних штамів стафілококів незалежно від рівня стійкості до антибіотиків більше, ніж сульфаніламід. Препарат MeAMSA також пригнічував ріст досліджуваних штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *S. aureus* 2781 більше, ніж референс-препарат, але показники пригнічення були менше, ніж у AMSA. Щодо стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда не зареєстрували гальмівну дію. Препарати HEAMSA, *t*-BuAMSA, BnAMSA стабільно гальмували ріст усіх досліджуваних штамів. Рівень гальмування росту штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *S. aureus* Кунда цими препаратами був вищим, ніж сульфаніламідом. Однак референс-препарат проявляв інгібування росту більше, ніж досліджувані препарати щодо штаму *S. aureus* 2781. Сполука PhAMPhAMSA не виявила протимікробну активність.

Висновки. Похідні амінометансульфокислоти проявили певний рівень протимікробної активності щодо штамів *Staphylococcus aureus* із різним рівнем чутливості до антибіотиків, вищий за сульфаніламід. Перспективним можна вважати дослідження впливу цих речовин на різні види мікроорганізмів (грампозитивних і грамнегативних) для створення нових протимікробних препаратів. Доцільним буде також вивчення поєднаного застосування цих речовин у комплексі з антибіотиками.

Ключевые слова:

аміноссульфо-
кислоти,
протимікробна
активність,
*Staphylococcus
aureus*.

Запорізький

медичний
журнал. – 2019. –
Т. 21, № 2(113). –
С. 234–239

Изучение противомикробной активности аминотансульфокислот в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* с разным уровнем чувствительности к антибиотикам

Т. Л. Гридина, Р. Е. Хома, А. А-А. Эннан, А. С. Федчук, А. А. Грузевский

Одна из задач в стратегии ВОЗ по предупреждению формирования антибиотикорезистентности у микроорганизмов – поиск новых соединений с противомикробной активностью для создания новых антимикробных препаратов.

Цель работы – установление ингибирующего действия новых соединений аминотансульфокислоты (AMSA) и ее производных: N-метил- (MeAMSA), N-(2-гидроксиэтил)- (HEAMSA), N-бензил- (BnAMSA), N-(*трем*-бутил)- (*t*-BuAMSA), 4-(N-фениламинотетил)фенил- (PhAMPhAMSA) на рост штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 2592, *Staphylococcus aureus* 2781 и *Staphylococcus aureus* Кунда с разным уровнем чувствительности к антибиотикам.

Материалы и методы. В ходе исследований использовали метод серийных разведений на жидкой питательной среде. Для этого растворяли химические соединения в ДМСО (в конечной концентрации 1 %) и готовили разведения препаратов на бульоне Мюллера–Хинтона в конечной концентрации 5 ммоль/л, 10 ммоль/л. Учет результатов проводили через 18–20 часов инкубирования при 37 °C с помощью прибора Densi-La-Meter. В качестве референс-препарата использовали сульфаниламид.

Результаты. Препарат AMSA подавлял рост всех исследуемых штаммов стафилококков независимо от уровня их устойчивости к антибиотикам в большей степени, чем сульфаниламид. Препарат MeAMSA также подавлял рост исследуемых штаммов *S. aureus* ATCC 25923 и *S. aureus* 2781 больше, чем референс-препарат, но показатели подавления были ниже, чем у AMSA. В отношении антибиотикостойчивого штамма *S. aureus* Кунда подавляющее действие не зарегистрировали. Препараты HEAMSA, *t*-BuAMSA, BnAMSA стабильно тормозили рост всех исследуемых штаммов. Уровень торможения роста штаммов *S. aureus* ATCC 25923 и *S. aureus* Кунда этими препаратами был выше, чем у сульфаниламида. Однако референс-препарат проявлял ингибирование роста в большей мере, чем исследуемые препараты в отношении штамма *S. aureus* 2781. Соединение PhAMPhAMSA не проявило противомикробную активность.

Выводы. Производные аминотансульфокислоты проявили определенный уровень противомикробной активности в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* с разным уровнем чувствительности к антибиотикам, который был выше, чем у сульфаниламида. Перспективным можно считать изучение влияния этих соединений на разные виды микроорганизмов для создания новых противомикробных препаратов. Целесообразным будет также изучение совместного применения этих веществ в комплексе с антибиотиками.

Investigations of the antimicrobial activity of aminomethanesulfonic acids against strains of *Staphylococcus aureus* with different antimicrobial susceptibility

T. L. Hrydina, R. Ye. Khoma, A. A-A. Ennan, A. S. Fedchuk, O. A. Hruzevskyi

One of the tasks of the WHO strategy against development of antibiotic resistance in microorganisms is the searching for new compounds with antimicrobial activity to develop new antimicrobial medicines.

The aim of this study was to determine the inhibitory effect of aminosulfonic acid (AMSA) and its new derivatives such as N-methyl-(MeAMSA), N-(2-hydroxyethyl)-(HEAMSA), N-benzyl-(BnAMSA), N-(tert-butyl)-(t-BuAMSA), 4-(N-phenylaminomethyl) phenyl (PhAMPhAMSA) on the growth of *Staphylococcus aureus* strains with different antimicrobial susceptibility.

Materials and methods. The method of serial dilution was used in the study. The chemical compounds were dissolved in DMSO (a final concentration of 1%). Then dilutions of the compounds were performed using liquid Mueller-Hinton medium to final concentrations of 5 mM and 10 mM. The results were assessed using a Densi-La-Meter after 18-20 hours of incubation at 37 °C. Sulfanilamide was used as a reference preparation.

Results. AMSA suppressed the growth of all tested strains regardless of their antibiotic resistance profiles even more than sulfanilamide. MeAMSA inhibited the growth of *S. aureus* ATCC 25923 and *S. aureus* 2781 strains more than the reference preparation, but less than AMSA. No inhibitory effect was observed on the antibiotic resistant *S. aureus* Kunda strain. Compounds of HEAMSA, t-BuAMSA, BnAMSA stably inhibited the growth of all strains tested. These compounds suppressed the growth of *S. aureus* ATCC 25923 and *S. aureus* Kunda strains more than sulfanilamide. However, the reference preparation exhibited greater *S. aureus* 2781 growth inhibition than investigated preparations. Compound PhAMPhAMSA did not show antimicrobial activity.

Conclusions. Aminomethanesulfonic acid derivatives suppressed the growth of *Staphylococcus aureus* strains with different antimicrobial susceptibility and their antimicrobial activity was higher than that of sulfanilamide. Further study of these compounds efficacy on different types of microorganisms can be considered promising for the development of new antimicrobial agents. It would also be appropriate to study the combined use of these substances with antibiotics.

Key words:
aminomethane-sulfonic acids, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*.

Zaporozhye medical journal
2019; 21 (2), 234–239

Нині у світі збільшується кількість антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [1]. Тому ВООЗ розроблено Глобальну стратегію щодо запобігання формування резистентності до антибіотиків у мікроорганізмів. Одне з завдань цієї програми – розроблення нових лікарських засобів із протимікробною активністю [2]. Суттєве значення має проблема поширення госпітальних інфекцій, зокрема викликаних стійкими до антибіотиків штамми *Staphylococcus aureus* [3]. Резистентність штамів поширюється не тільки на традиційні групи антибіотиків – спостерігають швидке набуття стійкості до нових груп антибіотиків [4]. Відомі численні механізми, за допомогою яких мікроорганізми набувають резистентності до антибіотиків. Деякі мікроорганізми, як-от стафілококи виробляють спеціальні ферменти, що можуть ушкоджувати або сам антибіотик, або перешкоджати його дії. Це зумовлює потребу в розробленні нових стратегічних підходів до протимікробної терапії. Пошук нових класів хімічних сполук із протистафілоковою активністю може стати перспективним шляхом протимікробної терапії [5,6]. Крім того, застосування антибіотиків із препаратами іншої природи, що дають змогу зменшити антибіотикорезистентність штамів, підвищити чутливість збудника до антибіотиків, також є перспективним шляхом [7].

Аміноалкансульфофосфати – важливий клас N-, S-вмісних органічних сполук, інтерес до них зумовлений їхніми фізико-хімічними властивостями, зокрема значенням pK_a , яке в цих кислот перебуває в межах фізіологічних рН 6–8 [8]. До сполук цієї групи належить 2-аміноетансульфофосфат (таурин) – амінокислота, яка має певні біологічні властивості. Як антиоксидант її застосовують при цукровому діабеті [9]. 2-аміноетансульфофосфат (таурин) відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу кальцію, осморегуляції та стабілізації мембран, впливаючи на процеси запалення, що пов'язані з окислювальним стресом [10]. Вона може

чинити нейропротекторну дію при глутаматіндукованої нейротоксичності [11]. У фаховій літературі є дані щодо антимікробних властивостей похідних таурину [12]. Логічно припустити, що аміноалкансульфофосфати можуть впливати на ріст і розвиток мікроорганізмів, а саме пригнічувати їх.

Мета роботи

Виявлення пригнічувального впливу аміноетансульфофосфати (AMSA) та її похідних: N-метил- (MeAMSA), N-(2-гідроксиетил)- (HEAMSA), N-бензил- (BnAMSA), N-(трет-бутил)- (t-BuAMSA), 4-(N-феніламінометил) феніл- (PhAMPhAMSA) на ріст штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 2592, *Staphylococcus aureus* 2781 та *Staphylococcus aureus* Кунда з різним рівнем чутливості до антибіотиків.

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження рівня протимікробної активності використовували AMSA, що синтезована за оригінальною методикою [13], та її N-похідні (MeAMSA, HEAMSA, BnAMSA, t-BuAMSA і PhAMPhAMSA), що отримані згідно з [14].

Використали штам *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, який характеризується генетичною стабільністю та чутливістю до антибіотиків і застосовується для контролю якості під час визначення чутливості мікроорганізмів до препаратів згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». Крім того, використали виділені від хворих штами *Staphylococcus aureus* 2781, *Staphylococcus aureus* Кунда. Штам *Staphylococcus aureus* 2781 виділили від хворої на кон'юнктивіт, помірно стійкий до антибіотиків. Штам *Staphylococcus aureus* Кун-

да виділили від хворого на післятравмовий остеомієліт, мультирезистентний.

Під час досліджень використовували метод серійних розведень на рідкому середовищі [15]. Для цього спочатку розчиняли хімічні сполуки у ДМСО (кінцева концентрація якого дорівнювала 1 %), потім готували розведення препаратів на бульйоні Мюллера–Хінтона в кінцевій концентрації 5 ммоль/л, 10 ммоль/л. До 2,0 мл кожного розведення того чи іншого препарату додавали 0,1 мл добової культури мікроорганізмів у концентрації 10^9 мікробних клітин/мл (КУО/мл) згідно з наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007. Під час досліджень ставили 2 контролю: препарату та досліджуваного штаму. Облік результатів виконали через 18–20 годин інкубації при 37 °С за допомогою приладу Densi-La-Meter.

Досліди проводили у 3–5 повтореннях. Результати обробляли статистично за допомогою Microsoft Excel 2007. Розраховували середні показники оптичної щільності дослідних і контрольних зразків, а також показник пригнічення росту в дослідних зразках порівняно з контрольними в одиницях оптичної щільності за шкалою McFarland (ООЩ). За середніми показниками ООЩ розраховували показники пригнічення росту кількості мікроорганізмів в одиницях об'єму (колоній утворювальних одиниць в 1 мл середовища – КУО/мл) у дослідних зразках порівняно з контрольними, а також % відносного пригнічення росту. Як референс-препарат використовували сульфаніламід.

Результати

Результати середніх показників пригнічення росту стафілококів із різним рівнем чутливості до антибіотиків (табл. 1–3) свідчать, що препарат AMSA в концентрації 10 ммоль/л значно пригнічував розмноження всіх штамів стафілококів, які досліджували. Визначили залежність цього показника від ступеня антибіотичної чутливості штаму. Так, ріст найбільш чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923 пригнічувався на 1,27 ООЩ (табл. 1). Більше пригнічувався ріст помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781 – на 1,60 ООЩ (табл. 2), а також ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда – на 1,66 ООЩ (табл. 3). Це дорівнювало $5,33 \times 10^8$ КУО/мл або 69,4 % для штаму *S. aureus* ATCC 25923; $6,72 \times 10^8$ КУО/мл або 78,82 % для штаму *S. aureus* ATCC 2781; $6,97 \times 10^8$ КУО/мл або 80,58 % для штаму *S. aureus* Кунда.

Слід відзначити, що AMSA в меншій концентрації – 5 ммоль/л – також пригнічував розмноження всіх штамів. Так, для чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923 показник пригнічення росту становив 1,23 ООЩ, що відповідає $5,17 \times 10^8$ КУО/мл або 67,21 % (табл. 1). Ріст помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781 пригнічувався на 0,9 ООЩ, що відповідає $4,77 \times 10^8$ КУО/мл або 44,33 % (табл. 2). Ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда гальмувався на 1,46 ООЩ, що відповідає $6,13 \times 10^8$ КУО/мл або 70,87 % (табл. 3).

HEAMSA більше пригнічував ріст чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923. Так, у концентрації 10 ммоль/л препарат пригнічував його ріст на 1,53 ООЩ за шкалою McFarland, що дорівнювало відповідно $6,43 \times 10^8$ КУО/мл або 83,61 %, а в концентрації 5

ммоль/л препарат пригнічував ріст мікроорганізмів на 1,73 ООЩ ($7,27 \times 10^8$ КУО/мл або 94,54 %) (табл. 1).

Щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781 і стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда не спостерігали суттєву бактерицидну дію. Так, HEAMSA в концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст штаму *S. aureus* 2781 на 0,3 ООЩ за шкалою McFarland, що дорівнювало відповідно $2,28 \times 10^8$ КУО/мл або 14,78 %, а в концентрації 5 ммоль/л дію не визначили (табл. 2).

Пригнічення росту стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда майже не залежало від концентрації HEAMSA. Препарат у концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст цього штаму на 0,43 ООЩ ($3,27 \times 10^8$ КУО/мл або 20,87 %), а в концентрації 5 ммоль/л – на 0,6 ООЩ ($4,56 \times 10^8$ КУО/мл або 29,13 %) (табл. 3).

Спостерігали аналогічні тенденції до пригнічення росту стафілококів сполуками BnAMSA, t-BuAMSA та MeAMSA. Так, BnAMSA в концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст найбільш чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923 на 0,9 одиниці оптичної щільності за шкалою McFarland, що становило $4,77 \times 10^8$ КУО/мл або 49,18 % (табл. 1). Аналогічно була його дія щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781. Визначили пригнічення росту цих мікроорганізмів на 0,43 ООЩ, що дорівнювало $3,27 \times 10^8$ КУО/мл або 21,18 % (табл. 2). Ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда пригнічувався на 0,53 ООЩ, що становило $4,03 \times 10^8$ КУО/мл або 25,73 % (табл. 3).

У концентрації 5 ммоль/л BnAMSA мав аналогічну дію, але слабшу. Так, ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 пригнічувався на 0,56 ООЩ ($4,26 \times 10^8$ КУО/мл або 30,6 %), штаму *S. aureus* 2781 – на 0,26 ООЩ ($1,98 \times 10^8$ КУО/мл або 12,81 %), а штаму *S. aureus* Кунда – на 0,39 ООЩ ($2,96 \times 10^8$ КУО/мл або 18,93 %).

t-BuAMSA в концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст найбільш чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923 на 0,83 ООЩ за шкалою McFarland, що дорівнювало відповідно $4,4 \times 10^8$ КУО/мл або 45,36 % (табл. 1). Аналогічно була його дія щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781. Спостерігали пригнічення росту мікроорганізмів на 0,46 ООЩ, що становило відповідно $3,5 \times 10^8$ КУО/мл або 22,66 % (табл. 2). Щодо стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда зареєстровано пригнічення росту на 0,56 ООЩ, що становило $4,26 \times 10^8$ КУО/мл або 27,18 % (табл. 3).

У концентрації 5 ммоль/л t-BuAMSA мав аналогічну дію, але слабшу порівняно з вищою концентрацією. Так, ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 пригнічувався на 0,33 ООЩ ($2,51 \times 10^8$ КУО/мл або 18,03 %) (табл. 1), штаму *S. aureus* 2781 – на 0,26 ООЩ ($1,98 \times 10^8$ КУО/мл або 12,81 %) (табл. 2), а штаму *S. aureus* Кунда – на 0,36 ООЩ ($2,74 \times 10^8$ КУО/мл або 17,48 %) (табл. 3).

Препарат MeAMSA в концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст найбільш чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923 на 0,86 ООЩ ($4,56 \times 10^8$ КУО/мл або 47,0 % відповідно) (табл. 1). Щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781 спостерігали підвищення цих показників відповідно на 1,5 ООЩ ($6,3 \times 10^8$ КУО/мл або 73,89 %) (табл. 2). Ріст стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* Кунда пригнічувався на

Таблиця 1. Пригнічення росту штаму *S. aureus* ATCC 25923

Концентрації сполуки	Молекулярна маса	10 ммоль/л			5 ммоль/л		
		ООЩ	КУО/мл, $\times 10^{-8}$	%	ООЩ	КУО/мл, $\times 10^{-8}$	%
AMSA	111,12	1,27	5,33	69,40	1,23	5,17	67,21
MeAMSA	125,15	0,86	4,56	47,0	0,5	3,8	27,32
HEAMSA	255,17	1,53	6,43	83,61	1,73	7,27	94,54
t-BuAMSA	167,23	0,83	4,40	45,36	0,33	2,51	18,03
BnAMSA	201,25	0,9	4,77	49,18	0,56	4,26	30,60
PhAMPhAMSA	187,22	0,73	3,87	39,89	1,1	5,83	60,11
Сульфаніламід	172,2	0,43	3,27	24,50	0,53	4,03	28,96

Таблиця 2. Пригнічення росту штаму *S. aureus* 2781

Концентрації Сполуки	Молекулярна маса	10 ммоль/л			5 ммоль/л		
		ООЩ	КУО/мл, $\times 10^{-8}$	%	ООЩ	КУО/мл, $\times 10^{-8}$	%
AMSA	111,12	1,6	6,72	78,82	0,9	4,77	44,33
MeAMSA	125,15	1,5	6,3	73,89	0,3	2,28	14,78
HEAMSA	255,17	0,3	2,28	14,78	0	0	0
t-BuAMSA	167,23	0,46	3,5	22,66	0,26	1,98	12,81
BnAMSA	201,25	0,43	3,27	21,18	0,26	1,98	12,81
PhAMPhAMSA	187,22	0	0	0	0,13	0,99	6,4
Сульфаніламід	172,2	1,0	5,3	53,74	0,06	0,46	2,96

Таблиця 3. Пригнічення росту штаму *S. aureus* Кунда

Концентрації Сполуки	Молекулярна маса	10 ммоль/л			5 ммоль/л		
		ООЩ	КУО/мл, $\times 10^{-8}$	%	ООЩ	КУО/мл, $\times 10^{-8}$	%
AMSA	111,12	1,66	6,97	80,58	1,46	6,13	70,87
MeAMSA	125,15	0,46	3,5	22,33	0,26	1,98	12,62
HEAMSA	255,17	0,43	4,27	20,87	0,6	4,56	29,13
t-BuAMSA	167,23	0,56	4,26	27,18	0,36	2,74	17,48
BnAMSA	201,25	0,53	4,03	25,73	0,39	2,96	18,93
PhAMPhAMSA	187,22	0	0	0	0	0	0
Сульфаніламід	172,2	0	0	0	0	0	0

0,46 ООЩ, що відповідає $3,5 \times 10^8$ КУО/мл або 22,33 % (табл. 1).

У концентрації 5 ммоль/л MeAMSA також пригнічував ріст досліджуваних штамів стафілококів, але меншою мірою, ніж у більшій концентрації. Так, ріст штаму *S. aureus* ATCC 25923 пригнічувався на 0,5 ООЩ ($3,8 \times 10^8$ КУО/мл або 27,32 %) (табл. 1), штаму *S. aureus* 2781 – на 0,3 ООЩ ($2,28 \times 10^8$ КУО/мл або 14,78 %) (табл. 2), штаму *S. aureus* Кунда – на 0,26 ООЩ ($1,98 \times 10^8$ КУО/мл або 12,81 %) (табл. 3).

Препарат PhAMPhAMSA погано розчинявся у досліджуваних концентраціях і проявляв часткову забарвленість поживного середовища, в якому вирощували досліджувані штами стафілококів. PhAMPhAMSA чинив бактерицидну дію лише щодо чутливого до антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923. Він у концентрації 10 ммоль/л пригнічував ріст цього штаму на 0,73 ООЩ ($3,87 \times 10^8$ КУО/мл або 39,89 % відповідно), а в концентрації 5 ммоль/л – на 1,1 ООЩ ($5,83 \times 10^8$ КУО/мл або 60,11 % відповідно) (табл. 1). Щодо штамів із різним ступенем антибіотикорезистентності бактерицидної пригнічувальної дії PhAMPhAMSA не реєстрували.

Як референс-препарат використовували білий стрептоцид – сульфаніламід в аналогічних концентраціях (10 ммоль/л і 5 ммоль/л). Щодо чутливого до

антибіотиків штаму *S. aureus* ATCC 25923 препарат мав незначну пригнічувальну дію. В концентрації 10 ммоль/л він пригнічував ріст на 0,43 ООЩ за шкалою McFarland, що становило відповідно $3,27 \times 10^8$ КУО/мл або 24,5 %, а в концентрації 5 ммоль/л – на 0,53 ООЩ ($4,03 \times 10^8$ КУО/мл або 28,96 %) (табл. 1). Референс-препарат чинив значну дію тільки в концентрації 10 ммоль/л щодо помірно стійкого до антибіотиків штаму *S. aureus* 2781, гальмуючи його ріст на 1,0 ООЩ, що відповідає $5,3 \times 10^8$ КУО/мл або 53,74 % (табл. 2). Щодо антибіотикостійкого штаму *S. aureus* Кунда бактерицидну дію не виявили.

Обговорення

Результати свідчать, що амінометансульфофосфат, а також N-метил-, N-(2-гідроксиетил)-, N-бензил- і N-(трет-бутил)- її похідні мали певний рівень протимікробної активності щодо штамів *S. aureus* із різним рівнем чутливості до антибіотиків, пригнічуючи їхній ріст на поживному середовищі в кінцевій концентрації 5–10 ммоль/л. Слід відзначити, що ця дія була сильнішою, ніж дія референс-препарату (сульфаніламід).

Механізм бактериостатичної дії сульфаніламідів відомий і полягає в порушенні синтезу фолієвих кислот,

які мікроорганізми надалі використовують для синтезу власних нуклеїнових кислот [16]. Оскільки досліджувани препарати показали більшу активність, не можна однозначно розглядати механізм їх дії як аналогічний до сульфаніламідів. Тому можна припустити, що їхня протимікробна дія пов'язана ще й із впливом на клітинну стінку бактеріальної клітини. Це питання потребує додаткових досліджень. Крім того, можна припустити, що ці сполуки в комплексі з антибактеріальними препаратами можуть підвищувати активність антибіотиків. Одночасне застосування цих сполук з антибіотиками, можливо, сприятиме зниженню резистентності мікроорганізмів до низки антибіотиків і дасть змогу знизити дози останніх.

Висновки

1. Амінометансульфо кислота та її похідні: N-метил-, N-(2-гідроксиетил)-, N-бензил- та N-(трет-бутил)- виявили певний рівень протимікробної активності щодо штамів *Staphylococcus aureus* з різним рівнем чутливості до антибіотиків.

2. Рівень пригнічення росту мікроорганізмів амінометансульфокислотою та її похідними був вищим за дію референс-препарату (сульфаніаміду).

3. Сполука 4-(N-феніламінометил) феніламіносульфо кислота не мала бактерицидної пригнічувальної дії щодо штамів стафілококів, що дослідили.

Перспективи подальших досліджень. Перспективне дослідження впливу амінометансульфокислоти та її похідних, що проявили антистафілокову активність, на інші види мікроорганізмів (грампозитивних і грампегативних). Доцільним є вивчення поєданого застосування цих речовин у комплексі з антибіотиками. Можливо, ці сполуки в комплексі з антибактеріальними препаратами будуть підвищувати активність антибіотиків, що дасть змогу знизити дози останніх.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 11.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 14.06.2018

Відомості про авторів:

Гридіна Т. Л., канд. біол. наук, асистент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Одеський національний медичний університет, Україна.

Хома Р. Е., канд. хім. наук, доцент каф. аналітичної хімії, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, провідний науковий співробітник, Фізико-хімічний інститут захисту навколишнього середовища і людини МОН та НАН України, м. Одеса.

Еннан А. А.-А., д-р хім. наук, професор, директор Фізико-хімічного інституту захисту навколишнього середовища і людини МОН України та НАН України, м. Одеса.

Федчук А. С., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, зав. науково-дослідної лабораторії, Науково-дослідний центр «Біомедична перевірка продуктів та препаратів», старший науковий співробітник, Фізико-хімічний інститут захисту навколишнього середовища і людини МОН України та НАН України, м. Одеса.

Грузевський О. А., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Одеський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гридина Т. Л., канд. биол. наук, ассистент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Хома Р. Е., канд. хим. наук, доцент каф. аналитической химии, Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, ведущий научный сотрудник Физико-химического института защиты окружающей среды и человека МОН Украины и НАН Украины, г. Одесса.

Эннан А. А.-А., д-р хим. наук, директор Физико-химического института защиты окружающей среды и человека МОН Украины и НАН Украины, г. Одесса.

Федчук А. С., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией, Научно-исследовательский центр «Биомедицинская проверка продуктов и препаратов», старший научный сотрудник, Физико-химический институт защиты окружающей среды и человека МОН Украины и НАН Украины, г. Одесса.

Грузевский А. А., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Hrydina T. L., PhD, Assistant of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Odesa National Medical University, Ukraine.

Khoma R. Ye., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry, Odesa I. I. Mechnikov National University; Leading Researcher of Physical-Chemical Institute for Environment and Human Protection of MES of Ukraine and NAS of Ukraine, Odesa.

Ennan A. A.-A., PhD, Dr.hab., Professor, Director of Physical-Chemical Institute for Environment and Human Protection of MES of Ukraine and NAS of Ukraine, Odesa.

Fedchuk A. S., PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory, Odesa Research Center "Biomedical Testing Food and Drugs"; Senior Researcher, Physical-Chemical Institute for Environment and Human Protection of MES of Ukraine and NAS of Ukraine, Odesa.

Hruzevskiy O. A., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Odesa National Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Antimicrobial resistance // WHO Informational bulletin. Fact sheet Updated January 2018 / WHO. – Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- [2] Global action plan on antimicrobial resistance / WHO. – Retrieved from <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf?ua=1>
- [3] Microbial etiology in hospitalized North Indian adults with community-acquired pneumonia / R.A. Para, B.A. Fomda, R.A. Jan, et al. // Lung India. – 2018. – Vol. 35. – Issue 2. – P. 108-115.
- [4] In vitro activity of ivermectin against *Staphylococcus aureus* clinical isolates / S. Ashraf, U. Chaudhry, A. Raza, et al. // Antimicrob Resist Infect Control. – 2018. – Vol. 7. – Issue 1. – P. 27.
- [5] Tomatidine and analog FC04-100 possess bactericidal activities against *Listeria*, *Bacillus* and *Staphylococcus spp* / I. Guay, S. Boulanger, C. Isabelle, et al. // BMC Pharmacol Toxicol. – 2018. – Vol. 19. – Issue 1. – P. 7.
- [6] Wilson T.J. Resensitization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by amoxapine, an FDA-approved antidepressant / T.J. Wilson, M.S. Blackledge, P.A. Vigueira // Heliyon. – 2018. – Vol. 4. – Issue 1. – P. e00501.
- [7] Evaluation of synergistic antimicrobial effect of vitamins (A, B1, B2, B6, B12, C, D, E and K) with antibiotics against resistant bacterial strains / S. Shahzad, M.A. Ashraf, M. Sajid, et al. // J. Glob Antimicrob. Resist. – 2018. – Vol. 13. – P. 231–236.
- [8] (Un)suitability of the use of pH buffers in biological, biochemical and environmental studies and their interaction with metal ions – a review / C.M.H. Ferreira, I.S.S. Pinto, E.V. Soaresbc, H.M.V.M. Soares // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – Issue 39. – P. 30989–31003.

- [9] Стаценко М.Е. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов / М.Е. Стаценко, А.А. Винникова, А.М. Ронская, Н.Н. Шилина // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – №6(80). – С. 347–353.
- [10] Marcinkiewicz J. Taurine and inflammatory diseases / J. Marcinkiewicz, E. Kontny // *Amino Acids*. – 2012. – Vol. 46. – Issue 1. – P. 7–20.
- [11] Ye H.-B. Mechanisms Underlying Taurine Protection Against Glutamate-Induced Neurotoxicity / H.-B. Ye, H.-B. Shi, S.-K. Yin // *Can. J. Neurological Sci.* – 2013. – Vol. 40. – Issue 5. – P. 628–634.
- [12] Taurine Haloamines and Biofilm. Part I: Antimicrobial Activity of Taurine Bromamine and Chlorhexidine Against Biofilm Forming *Pseudomonas aeruginosa* / M. Strus, M. Walczewska, A. Machul, et al. // *Taurine 9. Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2015. – Vol. 803. – P. 121–132.
- [13] Features of interaction in the sulfur(IV) oxide-hexamethylenetetramine-water system: A first example of identification of the product with a sulfur-carbon bond / R.E. Khoma, A.A. Shestaka, O.V. Shishkin, et al. // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2011. – Vol. 81. – Issue 3. – P. 620–621.
- [14] Synthesis, crystal structure, and spectral characteristics of N-(Hydroxyethyl)aminomethanesulfonic acid / R.E. Khoma, V.O. Gemboldt, O.V. Shishkin, et al. // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2013. – Vol. 83. – Issue 5. – P. 969–971.
- [15] Balouiri M. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review / M. Balouiri, M. Sadiki, S.K. Ibensouda // *J. Pharm. Anal.* – 2016. – Vol. 6. – Issue 2. – P. 71–79.
- [16] Antibacterial activity of four sulfonamide derivatives against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* / I. Becheke, H. Berredjem, N. Boutefnouchet, et al. // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2014. – Vol. 6. – Issue 11. – P. 893–899.
- the sulfur(IV) oxide-hexamethylenetetramine-water system: A first example of identification of the product with a sulfur-carbon bond. *Russ. J. Gen. Chem.*, 81(3), 620–621. doi: 10.1134/S1070363211030352
- [14] Khoma, R. E., Gemboldt, V. O., Shishkin, O. V., Baumer, V. N., & Koroeva, L. V. (2013) Synthesis, crystal structure, and spectral characteristics of N-(Hydroxyethyl)aminomethanesulfonic acid. *Russ. J. Gen. Chem.*, 83(5), 969–971. doi: 10.1134/S1070363213050149
- [15] Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibensouda, S. K. (2016). Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *J. Pharm. Anal.*, 6(2), 71–79. doi: 10.1016/j.jpha.2015.11.005
- [16] Becheke, I., Berredjem, H., Boutefnouchet, N., Berredjem, M., & Ladjama, A. (2014) Antibacterial activity of four sulfonamide derivatives against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Chem. Pharm. Res.*, 6(11), 893–899.

References

- [1] (2018) Antimicrobial resistance. *WHO Informational bulletin. Fact sheet Updated* Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- [2] WHO (2016) Global action plan on antimicrobial resistance. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254884/1/9789244509760-rus.pdf?ua=1>
- [3] Para, R. A., Fomda, B. A., Jan, R. A., Shah, S., & Koul, P. A. (2018). Microbial etiology in hospitalized North Indian adults with community-acquired pneumonia. *Lung India*, 35(2), 108–115. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_288_17
- [4] Ashraf S., Chaudhry U., Raza A., Ghosh D., Zhao X. (2018). In vitro activity of ivermectin against *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Antimicrob Resist Infect Control.*, 7(1), 27. doi: 10.1186/s13756-018-0314-4
- [5] Guay, I., Boulanger, S., Isabelle, C., Brouillette, E., Chagnon, F., Bouarab, K., et al. (2018). Tomatidine and analog FC04-100 possess bactericidal activities against *Listeria*, *Bacillus* and *Staphylococcus* spp. *BMC Pharmacol Toxicol.*, 19(1), 7. doi: 10.1186/s40360-018-0197-2
- [6] Wilson, T. J., Blackledge, M. S., & Vigueira, P. A. (2018). Resensitization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by amoxapine, an FDA-approved antidepressant. *Heliyon*, 4(1), e00501. doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00501
- [7] Shahzad, S., Ashraf, M. A., Sajid, M., Shahzad, A., Rafique, A., & Mahmood, M. S. (2018). Evaluation of synergistic antimicrobial effect of vitamins (A, B1, B2, B6, B12, C, D, E and K) with antibiotics against resistant bacterial strains. *J. Glob Antimicrob. Resist.*, 13, 231–236. doi: 10.1016/j.jgar.2018.01.005
- [8] Ferreira, C. M. H., Pinto, I. S. S., Soares, E. V., & Soares, H. M. V. M. (2015). (Un)suitability of the use of pH buffers in biological, biochemical and environmental studies and their interaction with metal ions – a review. *RSC Adv.*, 5(3), 30989–31003. doi: 10.1039/C4RA15453C
- [9] Stacenko, M. E., Vinnikova, A. A., Ronskaya, A. M., & Shilina, N. N. (2013). Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов [Taurine in the therapy of chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: the effect on microcirculation and elastic properties of the main vessels]. *Serdechnaya nedostatochnost'*, 14, 6(80), 347–353. [in Russian].
- [10] Marcinkiewicz, J., & Kontny, E. (2014). Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids*, 46(1), 7–20. doi: 10.1007/s00726-012-1361-4.
- [11] Ye, H. -B., Shi, H. -B., & Yin, S. -K. (2013). Mechanisms Underlying Taurine Protection Against Glutamate-Induced. Neurotoxicity. *Can. J. Neurological Sci.*, 40(5), 628–634. doi: 10.1017/S0317167100014840
- [12] Strus, M., Walczewska, M., Machul, A., Mikołajczyk, D., & Marcinkiewicz, J. (2015) Taurine Haloamines and Biofilm. Part I: Antimicrobial Activity of Taurine Bromamine and Chlorhexidine Against Biofilm Forming *Pseudomonas aeruginosa*. *Taurine 9. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 803, 121–132. doi: 10.1007/978-3-319-15126-7_11
- [13] Khoma, R. E., Shestaka, A. A., Shishkin, O. V., Baumer, V. N., Brusilovskii, Yu. E., Koroeva, L. V., et al. (2011) Features of interaction in