

УДК 582.282.23.045

**Н. В. Шматкова<sup>1</sup>, О. Ю. Зінченко<sup>2</sup>, І. Й. Сейфулліна<sup>1</sup>, Т. О. Філіпова<sup>2</sup>,  
В. С. Подуст<sup>2</sup>**

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова  
<sup>1</sup>хімічний факультет, кафедра загальної хімії та полімерів,  
e-mail: lborn@ukr.net, тел.(0482)32-61-70

<sup>2</sup>біологічний факультет, кафедра мікробіології і вірусології,  
e-mail: farmikr@mail.ru, тел.(0482)68-79-64  
Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

### ВПЛИВ ІЗОНІКОТИНОЇЛГІДРАЗОНА 2-ГІДРОКСИБЕНЗАЛЬДЕГІДУ ТА ЙОГО КОМПЛЕКСІВ НА РІСТ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ БАКТЕРІЙ

Досліджено вплив ізонікотиноїлгідрозона 2-гідроксисбензальдегіду ( $H_2Is$ , I) і комплексів на його основі — германію  $[Ge(Is)_2]$  (II) та стануму  $[SnCl_3(Is\cdot H)]$  (III) на ріст умовно-патогенних бактерій. Показано, що досліджені сполуки у концентраціях 25, 50 та 100 мкг/мл здатні значно пригнічувати накопичення біомаси тест-штамів. Найвищу активність щодо більшості мікроорганізмів виявила сполука I. За концентрації даної речовини 100 мкг/мл повністю пригнічувалося накопичення біомаси деяких тест-штамів.

Ключові слова: ізонікотиноїлгідрозон, комплекси германію(IV), комплекси стануму(IV), умовно-патогенні бактерії, антимікробний ефект.

Широке використання антибіотиків у клінічній медицині, тваринництві та інших галузях господарства призвело до появи стійких до антибіотиків форм мікроорганізмів. Спрямований синтез структур зі специфічною активністю є одним із найбільш перспективних шляхів подолання мікробної резистентності.

Відомо, що координаційні сполуки біометалів та гідрозонів виявляють різноманітну фізіологічну дію, яка обумовлена синергізмом дії присутніх в них відповідних складових [1–3]. Є інформація, що комплекси 3d-металів з бензоїлгідрозонами похідних саліцилового альдегіду характеризуються антибактеріальними властивостями, на які суттєво впливає природа центрального атому та наявність і положення замісника в молекулі гідрозона [4, 5]. Для комплексів тих же металів, але вже з піридиноїлгідрозонами ароматичних альдегідів в результаті біологічних досліджень доведено, що вони є перспективними в плані застосування в медицині як протитуберкульозні препарати [6]. На відміну від d-, для p-елементів подібні дані в літературі практично відсутні.

За останні роки нами вперше було синтезовано великий ряд координаційних сполук представників p-металів (Ge(IV), Sn(IV)) з різними гідрозонами ароматичних альдегідів. Отримана їх повна фізико-хімічна характеристика, визначена просторова будова [7]. З метою встановлення закономірностей в ланцюгу склад-будова-властивості, зокрема біологічна

активність, раніше було проведено дослідження комплексів Ge(IV) з R-бензоїлгідрозонами (R=2-, 3-, 4-Cl; 2-, 3-, 4-OH; 2-, 3-, 4-NO<sub>2</sub>) та виявлена їх протизапальна активність [8, 9].

Зважаючи на це, а також на подібність комплексоутворюючих властивостей GeCl<sub>4</sub> та SnCl<sub>4</sub> і біологічну активність комплексів останнього з N,O-вмісними органічними молекулами [10], була сформульована мета даної роботи — визначити вплив ізонікотиноїлгідрозону саліцилового альдегіду та вперше синтезованих комплексів на його основі — германію(IV) і стануму(IV) на ріст умовно-патогенних бактерій.

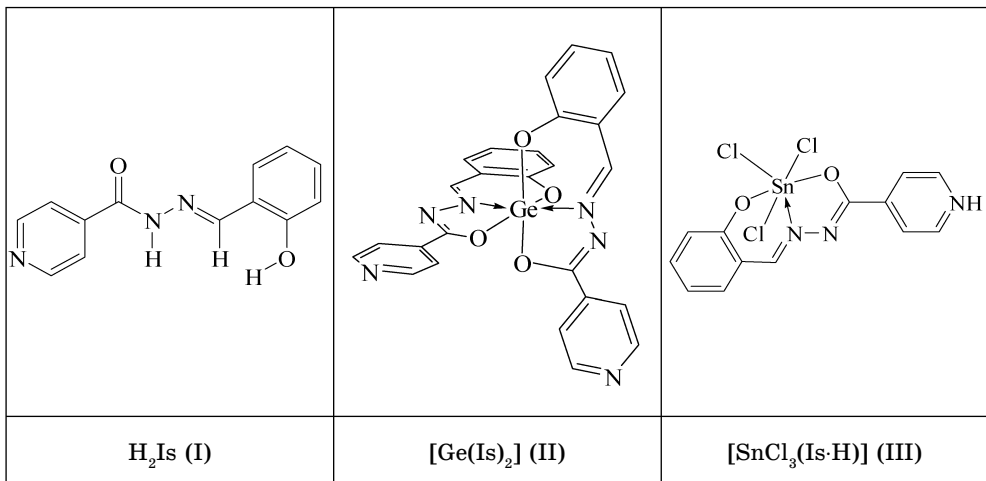
Ці дослідження проведені сумісно на кафедрах загальної хімії та полімерів і мікробіології ОНУ імені І. І. Мечникова.

### Матеріали та методи дослідження

Ізонікотиноїлгідрозон (H<sub>2</sub>Is) отримано реакцією конденсації гідразиду ізонікотинової кислоти з саліциловим альдегідом за загальною методикою [11]. Комплекси германію(IV) і стануму(IV) складу [Ge(Is)<sub>2</sub>] (II) та [SnCl<sub>3</sub>(Is·H)] (III) вперше синтезовано на кафедрі загальної хімії та полімерів Одеського національного університету імені І. І. Мечникова взаємодією GeCl<sub>4</sub> та SnCl<sub>4</sub> з H<sub>2</sub>Is [7]. Отримані сполуки охарактеризовано сукупністю фізико-хімічних методів дослідження: ІЧ та ПМР спектроскопія, мас-спектрометрія, електропровідність, термогравіметрія, рентгено-структурний аналіз (комплекс III) [7]. Схеми їх будови наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Будова гідрозону і відповідних комплексів германію(IV) та стануму(IV)



При вивченні антибактеріальних властивостей досліджених сполук як тест-мікроорганізми використовували штами бактерій *Staphylococcus*

*aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 6896, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 та *Micrococcus luteus* ATCC 4698, отримані з музею культур мікроорганізмів Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України. Зберігання тест-штамів здійснювали на поверхні скошеного м'ясо-пептонного агару (МПА) за температури 4 °С. Для досліджень використовували добові культури, вирощені в пробірках на скошеному МПА при 37 °С.

Для визначення антибактеріальної активності сполук I–III готували робочі розчини, які містили по 5,0 мг, 2,5 мг та 1,25 мг кожної речовини в 1 мл диметилсульфоксиду. У дослідні пробірки відбирали по 20 мкл робочих розчинів та доводили об'єм до 1 мл рідким середовищем Гісса з глюкозою без індикатора Андреде. Таким чином, кінцева концентрація сполук у середовищі становила 25, 50 та 100 мкг. Кількість паралелей для кожної концентрації дорівнювала 5. Пробірки з середовищем стерилізували в автоклаві при 0,5 атм [12]. Усі експерименти проводили у 3 повторях.

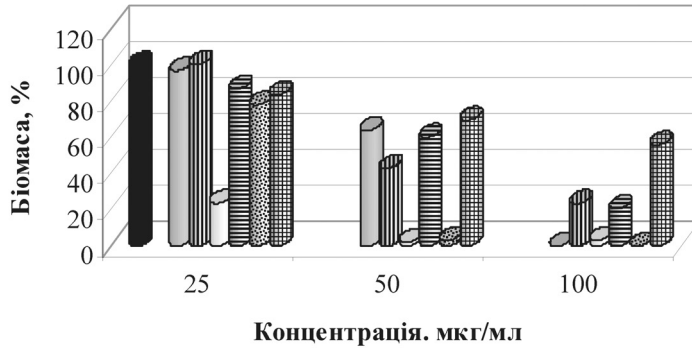
Культури тест-мікроорганізмів, вирощені на скошеному МПА в пробірках, змивали стерильним фізіологічним розчином. Концентрацію отриманої суспензії визначали за калібрувальною кривою, вимірюючи оптичну густину за допомогою спектрофотометру «Spekol-10» (Німеччина). Суспензію клітин розводили фізіологічним розчином до концентрації  $2 \cdot 10^4$  клітин/мл. З отриманого інокуляту відбирали по 50 мкл та вносили до кожної експериментальної пробірки, отримуючи кінцеву концентрацію  $1 \cdot 10^3$  КУО/мл.

Культури інкубували в термостаті при температурі 37 °С протягом 24 годин. Інтенсивність росту тест-штамів визначали за оптичною густиною культури, яку вимірювали на спектрофотометрі «Spekol-10» при довжині хвилі 540 нм. За контроль правили культури мікроорганізмів, паралельно вирощені в середовищі Гісса без додавання досліджуваних речовин.

### Результати досліджень та їх обговорення

У результаті дослідження виявлено досить високу чутливість усіх тест-мікроорганізмів до сполуки I. Ізонікотиноїлгідрозон 2-гідроксибензальдегіду у максимальній з використаних концентрацій спричиняв уповільнення накопичення біомаси усіх тест-штамів. Найбільш значне пригнічення спостерігалось у культурах *S. aureus* (100%), *M. luteus* (96,9%) та *P. vulgaris* (100%). В той же час, для *B. subtilis*, *E. coli* та *P. aeruginosa* цей показник був на рівні 76,5%, 79,3% та 44,1% відповідно.

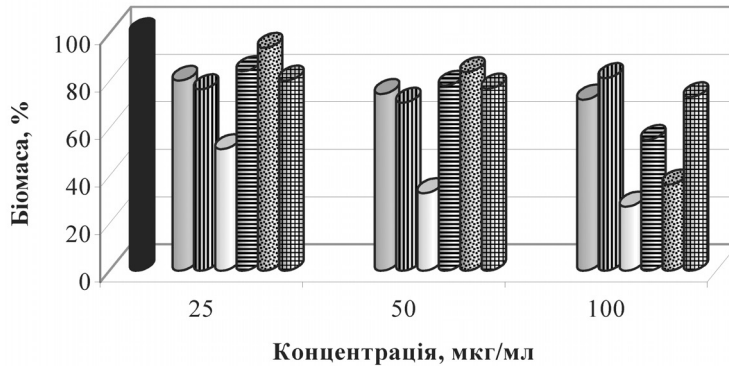
Слід відмітити, що інгібуючий вплив на *M. luteus* та *P. vulgaris* зберігався і при концентрації 50 мкг/мл, тоді, як у культурі стафілокока він знижувався до 36% (рис. 1). При цьому пригнічувальний ефект на *M. luteus* (до 22%) спостерігався також при концентрації 25 мкг/мл.



■ К □ *S. aureus* ▨ *B. subtilis* □ *M. luteus* ▨ *E. coli* ▨ *P. vulgaris* ▨ *P. aeruginosa*

Рис. 1. Накопичення біомаси тест-штамів за присутності сполуки I

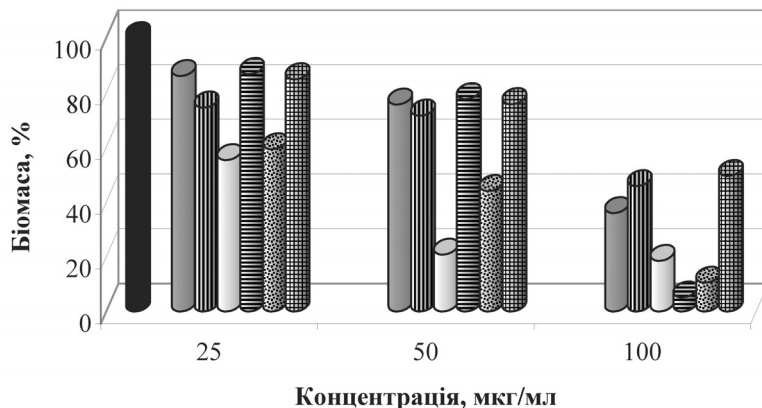
За присутності германієвого комплексу значної інгібуючої дії в більшості варіантів не спостерігали (рис. 2). Найбільш помітно пригнічувалося накопичення біомаси у культурі *M. luteus* (48,9–73,0 %), причому при концентрації 50 мкг/мл він реєструвався на рівні 67,4%. У культурах *P. vulgaris* та *E. coli* інгібування росту на 63,7 % та 44,9 % відповідно відзначено тільки за максимальної концентрації. У решті варіантів інгібуючий ефект не перевищував 30 % (рис. 2).



■ К □ *S. aureus* ▨ *B. subtilis* □ *M. luteus* ▨ *E. coli* ▨ *P. vulgaris* ▨ *P. aeruginosa*

Рис. 2. Накопичення біомаси тест-штамів за присутності сполуки II

При додаванні до поживного середовища 100 мкг/мл комплексу стануму (сполука III) реєстрували затримку накопичення біомаси тест-штамів на 50,5–94,8 % залежно від виду мікроорганізму (рис. 3). Найбільшу чутливість (на рівні 94,8 %, 89,4 %, 81,5 %) виявили клітини *E. coli*, *P. vulgaris* та *M. luteus* відповідно. При зменшенні концентрації інгібуюча дія сполуки зберігалася лише щодо *P. vulgaris* та *M. luteus*.



■ К ■ *S. aureus* ■ *B. subtilis* □ *M. luteus* ■ *E. coli* ■ *P. vulgaris* ■ *P. aeruginosa*

Рис. 3. Накопичення біомаси тест-штамів за присутності сполуки III

Таким чином, з'ясовано, що досліджені сполуки здатні пригнічувати ріст умовно-патогенних мікроорганізмів. Причому найбільш високу антибактеріальну активність та найширший її спектр зареєстровано у ізонікотинοїлгїдразону 2-гїдроксїбензальдегїду. За присутності у середовищі 100 мкг/мл цієї сполуки спостерїгалася значна затримка біомаси усіх обраних тест-штамів (рис. 1). Схожий ефект виявлено у випадку комплексу Sn(IV) (сполука III), але чутливість окремих штамів була дещо нижчою, ніж до сполуки I. Найменший вплив на ріст культур спричиняв комплекс Ge(IV) (сполука II).

У літературі є дані про активність гїдразонів переважно щодо грам-позитивних бактерій [1]. Нами не зареєстровано чітких відмінностей у дії досліджених сполук на тест-штами з різною будовою клітинної стінки. Вірогідно, наявність бензольного кільця, що надає молекулі ліпофільних властивостей, сприяє полегшеному надходженню досліджених сполук через клітинну стінку як грам-позитивних бактерій, так і грам-негативних.

Оскільки досліджені сполуки виявили достатньо високий рівень антибактеріальної активності, є доцільним поглиблене вивчення їх властивостей, зокрема, механізму дії.

## Література

1. Зеленин К. Н. Физиологически активные комплексы гидразонов // СОЖ. — 1996. — № 12. — С. 41–46.
2. Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И. Гидразоны. — М.: Наука, 1974. — С. 381–401.
3. Зеленин К. Н., Хорсеева Л. А., Алексеев В. В. Физиологически активные комплексы гидразонов // Хим.-фарм. журн. — 1992. — Т. 26, № 5. — С. 30–36.
4. Самусь Н. М., Присакарь В. И., Цапков В. И., Бурачева С. А., Гуля А. П. Координационные соединения некоторых 3d-элементов с бензоилгидразами салицилового альдегида и их

- противомикробная активность // Тез. XXI Междунар. Чугаев. конф. по коорд. химии. — К.: ВПЦ «Київ. ун-т», 2003. — С. 356–357.
5. Самуєв К. М., Цапков В. І., Бурденко Т. А., Бурачева С. А., Тонгай М. М., Сохан Ш. І. Синтез и противомикробная активность координационных соединений 3d-элементов с бензоилгидразоном салицилового альдегида // Проблемы фармакологии. — 1990. — № 3. — С. 41–45.
  6. Цинцадзе М. Г., Куртанидзе Р. Ш., Цивцивадзе Т. И., Чантурия М. М. Исследование в координационной химии 3-d-металлов с гидразонами гидразидов пиридинкарбоновых кислот // Тез. XXI Междунар. Чуг. конф. по коорд. химии. — К.: КНУ, 2003. — С. 401.
  7. Сейфулліна І. Й., Шматкова Н. В. Новый этап в развитии координационной химии арил-(пиридиноил)гидразонов замещенных бенз-(1-нафт)альдегидов // Вісник ОНУ. — 2007. — Т.13, № 2. — С. 5–26.
  8. Сейфулліна І. Й., Нікітін О. В., Галкін Б. М., Шматкова Н. В. та ін. Протизапальна активність комплексів германію з саліцилальгідразоном нітробензойної кислоти // Одеськ. мед. журнал. — 2003. — № 3(77). — С. 21–23.
  9. Нікітін О. В., Галкін Б. М., Сейфулліна І. Й., Шматкова Н. В. Вивчення впливу комплексів германію (IV) з саліцилальгідразоном хлорбензойної та гідроксibenзойної кислоти на ексудативне запалення, яке викликано різними флогогенними агентами // Biomedical and Biosocial Anthropology. — 2004. — № 3. — С. 81–83.
  10. Malhotra Rajesh, Kumar Sudhir, Dhindsa Kuldip Singh. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of organotin and organosilicon complexes of substituted hydrazones // Indian J. Chem. — 1997. — Vol. 4A. — P. 321–323.
  11. Вейганд-Хильгетат. Методы эксперимента в органической химии: Пер. с нем. — М.: Химия, 1968. — 944 с.
  12. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М. О. Биргера. — М.: Медицина, 1972. — С. 175–177.

Н. В. Шматкова<sup>1</sup>, О. Ю. Зинченко<sup>2</sup>, І. Й. Сейфулліна<sup>1</sup>, Т. О. Филиппова<sup>2</sup>,  
В. С. Подуст<sup>2</sup>

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова

<sup>1</sup>химический факультет, кафедра общей химии и полимеров,

<sup>2</sup>биологический факультет, кафедра микробиологии и вирусологии,

Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина.

## ВЛИЯНИЕ ИЗОНИКОТИНОИЛГИДРАЗОНА 2-ГИДРОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДА И ЕГО КОМПЛЕКСОВ НА РОСТ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ

### Резюме

Исследовано влияние изоникотиноилгидразона 2-гидроксibenзальдегида ( $H_2Is$ , I) и комплексов на его основе — германия  $[Ge(Is)_2]$  (II) и олова  $[SnCl_3(Is-H)]$  (III) на рост условно-патогенных бактерий. Показано, что исследованные соединения в концентрациях 25, 50 и 100 мкг/мл способны значительно подавлять накопление биомассы тест-штаммов. Наиболее активным в отношении большинства микроорганизмов оказалось соединение I. При концентрации данного вещества 100 мкг/мл полностью подавлялось накопление биомассы некоторых тест-штаммов.

**Ключевые слова:** изоникотиноилгидразон, комплексы германия(IV), комплексы олова(IV), условно-патогенные бактерии, антимикробный эффект.

**N. V. Shmatkova<sup>1</sup>, O. Yu. Zinchenko<sup>2</sup>, I. I. Seifullina<sup>1</sup>, T. O. Philippova<sup>2</sup>,  
V. S. Podust<sup>2</sup>**

Odesa National Mechnykov University

<sup>1</sup> Chemical Department, general chemistry and polymers chair

<sup>2</sup> Biological Department, microbiology and virology chair

Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

## **THE INFLUENCE OF IZONICOTINOILHYDRAZONE SALICYLIC ALDEHYDE AND ITS COMPLEXES ON OPPORTUNISTIC BACTERIA CROWTH**

### **Summary**

The influence of izonicotinoilhydrazone salicylic aldehyde and its complexes with germanium(IV) and stannum(IV) on the opportunistic bacteria growth has been investigated. It has been shown that studied compounds are able to suppress the test-strain biomass increase at concentrations 25, 50 and 100 µg per ml. The compound I has demonstrated the highest activity towards most used microorganisms. At the concentration of this compound 100 µg/ml the biomass increase of some test-strains has been suppressed completely.

**Key words:** izonicotinoilhydrazone, complexes of germanium(IV), complexes of stannum(IV), opportunistic bacteria, antimicrobial effect.