

УДК 615.281:547.435:579.841.11  
DOI: <https://doi.org/10.17721/1728.2748.2025.100.72-80>

Володимир НАСТЕНКО, асист.  
ORCID ID: 0000-0002-3329-1911  
e-mail: [encelad1991@gmail.com](mailto:encelad1991@gmail.com)

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

## ВИВЧЕННЯ АНТИСТАФІЛОКОКОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ НОВОСИНТЕЗОВАНИХ ПОХІДНИХ АРИЛ АЦИКЛІЧНИХ АМІНОСПИРТІВ

**Вступ.** Стафілококи залишаються пріоритетними патогенами серед збудників інфекційних хвороб. Зростаюча антибіотикорезистентність цього виду становить серйозну загрозу сучасній медицині. Обмеженість ефективних антибіотиків ускладнює лікування стафілококових інфекцій і посилює їхні негативні наслідки для пацієнтів. Особливу увагу потребує резистентність золотистого стафілококу до метициліну, яка є "типовим" явищем серед госпітальних інфекцій. Тому пошук нових підходів до боротьби з цим патогеном є вкрай важливим.

**Методи.** Об'єктом дослідження були 10 сполук похідних арилациклічних аміноспиртів та 50 штамів *Staphylococcus aureus*. Протистафілококові властивості визначали диско-дифузійним методом і методом серійних розведень. Визначення MRSA здійснювали фенотиповим методом із використанням дисків цефокситину. Ефективність сполук визначали шляхом порівняння чутливості MRSA та MSSA.

**Результати.** Серед 50-ти штамів 24 були ідентифіковані як такі, що за фенотиповими ознаками містять ген *tesA*. Результати тестування чутливості до антибіотиків продемонстрували переважну резистентність до препаратів β-лактамуного ряду. Відповідно до граничних значень стійкості до антибіотиків, резистентність до бензилпеніциліну становила 74 %. Чутливість до тетрацикліну встановлено у 54 % штамів, а до ванкомицину – у 84 %. Досліджувані речовини виявили високу ефективність проти стафілококів. Активність сполук Kc1, Kp18, Kp19 була на рівні з ванкомицином, MIK для більшості штамів не перевищувала 1 мкг/мл. Інгібуючий ефект сполук спостерігався в концентраційному діапазоні 0,98–1,95 мкг/мл. Штами MSSA виявили дещо вищу чутливість, що може свідчити про потенційну специфічність сполук до Penicillin-Binding Protein (PBP).

**Висновки.** Досліджено антимікробні властивості похідних арилациклічних аміноспиртів як потенційних протистафілококових засобів. Визначено ефективність препаратів порівняно з комерційними препаратами та між групами MSSA й MRSA. Виокремлено групу сполук, що мають найбільш виражену активність щодо штамів *S. aureus*, у тому числі MRSA.

**Ключові слова:** MRSA, MSSA, антибіотикорезистентність, ген *tesA*, цефокситин, аміноспирти, MIK.

### Вступ

Серед значного переліку мікроорганізмів, які здатні викликати широкий спектр інфекцій у людини та тварин, від легких шкірних уражень до тяжких системних захворювань, вагому увагу привертають стафілококи (Tong et al., 2015). Широка поширеність і здатність формувати біоплівки значно ускладнюють лікування інфекцій (Otto, 2018). Серед різноманітності видів, *Staphylococcus aureus* є найпоширенішим патогенним представником, що зумовлює велику частину стафілококових інфекцій (DeLeo, & Chambers, 2009).

Однак однією з найбільших проблем сучасної медицини є зростання антибіотикорезистентності серед цього виду (Tassonelli et al., 2018). Поява MRSA у 1960-х роках стала переломним моментом, продемонструвавши здатність бактерій швидко адаптуватися до нових антимікробних засобів (Hiramatsu et al., 2001). Головний механізм резистентності до метициліну пов'язаний із наявністю гена *tesA*, який кодує видозмінений пеніцилін-зв'язуючий білок (PBP2a), з низькою афінністю до β-лактамів (Lakhundi, & Zhang, 2018).

Поширення MRSA є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки ці штами виявляються як у лікарняних (HA-MRSA), так і позалікарняних (CA-MRSA) умовах. Госпіталізовані пацієнти, особливо ті, хто перебуває у відділеннях інтенсивної терапії, є найбільш вразливими до HA-MRSA інфекцій. Інвазивні процедури, хірургічні втручання, наявність катетерів та інших медичних пристроїв, а також тривала госпіталізація підвищують ризик інфікування (Klevens et al., 2007).

Глобальні катастрофи, епідемії чи війна лише ускладнюють становище для будь-якої медичної системи. Відповідно до літературних даних, в Україні у 2021 р. частота виявлення метицилін-чутливих стафілококів

(MSSA) серед усіх ізолятів становить 65 %, а серед *S. aureus* – 72,8 %. MSSA виявляють чутливість до більшості антибіотиків, зокрема до β-лактамів, глікопептидів, тетрацикліну тощо. MRSA становлять 35 % серед усіх представників *Staphylococcus spp.* і 27,2 % – серед *S. aureus*. Ситуація ускладнюється на тлі поширення несприйнятливості представників MRSA до ванкомицину (Березняков, 2020). Дані європейського епідеміологічного нагляду дещо відрізняються від українських, у той час як загальна поширеність MRSA становить 41 %, в Україні – 18 % (Zwittink et al., 2022a).

2017 р. ВООЗ опублікувала перший глобальний список пріоритетних патогенів, стійких до антибіотиків, який мав на меті сприяти дослідженням та розробці нових антибіотиків. Цей перелік розділив бактерії на три категорії пріоритетності: критична, висока та середня. MRSA було включено до категорії "високого" пріоритету через значний вплив на клінічну практику й поширеність резистентності (WHO, 2017). У 2024 р. ВООЗ оновила цей список, підкреслюючи динаміку антибіотикорезистентності та необхідність адаптації стратегій боротьби. MRSA знову було включено до списку як патоген із високим пріоритетом, що підкреслює його стійкість до антибіотиків і клінічне значення (WHO, 2024).

Перед загрозою, яку становить MRSA, стає очевидною нагальна потреба в розробці нових терапевтичних стратегій. Одним із перспективних напрямів у цьому контексті є дослідження та синтез сполук, що мають відмінний від антибіотиків механізм дії. Серед таких багатообіцяючих кандидатів виділяються арилациклічні аміноспирти, що демонструють значний потенціал у боротьбі з мультирезистентними бактеріями. З літературних даних відомо про широкий спектр активності цих сполук, зокрема щодо MRSA (Baker et al., 2022).

© Настенко Володимир, 2025

Експериментальні дослідження свідчать, що антистафілококова дія похідних арилаліфатичних аміноспиртів зумовлена порушенням структури, складу та функцій клітинних мембран (Дронова, 2016).

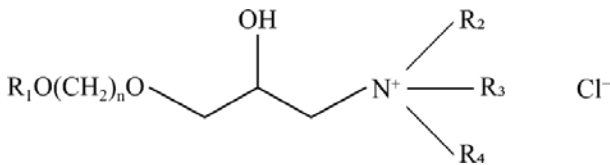
Це дослідження спрямоване на оцінку протистафілокової активності новосинтезованих арилатициклічних аміноспиртів, зокрема на їхню ефективність проти метицилінрезистентних штамів *S. aureus*. Результати нашого дослідження допоможуть глибше зрозуміти потенціал цих сполук як нових антимікробних засобів та обґрунтувати їхнє подальше вивчення.

**Методи**

Дослідження виконувались на кафедрі мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Сполуки, що , було синтезовано в Інституті хімії НАН України канд. фарм. наук Ю.В. Коротким та передані для досліджень НМУ імені О. О. Богомольця в рамках договору про співробітництво. Методологія синтезу сполук ґрунтувалась на тому, що в умовах, отриманих шляхом внутрішньофазного каталізу, 1-[4-(1.1.3.3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси]-2,3-епоксипропан (50,0 % NaOH, тетрабутиламоній хлорид, епіхлоргідрин) у спиртовому розчині взаємодіяв із вторинними амінами, утворюючи 1-[4-(1.1.3.3-тетраметилбутил)фенокси-1-етокси]-3-діалкіламіно)-2-пропанол. Продукт підігрівали в ацетоні й обробляли алкілами галогенів з утворенням кінцевих сполук (Osyrchuk et al., 2020).

Загальна формула похідних алкіл (арилоксиетокси) діалкіламінопропанолу:



- де R<sub>1</sub> – 4-(1.1.3.3-тетраметилбутил)фенокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> – діетил, R<sub>4</sub> – бензил, n = 2 – Kc1;
- R<sub>1</sub> – 4-(1.1.3.3-тетраметилбутил)фенокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> – 4-CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> – бензил, n = 2 – Kc2;
- R<sub>1</sub> – 4-(1.1.3.3-тетраметилбутил)фенокси, R<sub>2</sub> – метил, R<sub>3</sub> – циклогексил, R<sub>4</sub> – бензил, n = 2 – Kc3;
- R<sub>1</sub> – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, R<sub>4</sub> – бензил, n = 2 – Kc4;
- R<sub>1</sub> – 2,4-дитретбутилфенокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> – бензил, n = 2 – Kc15;
- R<sub>1</sub> – 2,4-дитретбутилфенокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, R<sub>4</sub> – бензил, n = 2 – Kc22;
- R<sub>1</sub> – 4-(1-адамантил)фенокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> – диметил, R<sub>4</sub> – 4-метил бензил, n = 0 – Kp10;
- R<sub>1</sub> – 2,4-дитретбутил фенокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> – (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, R<sub>4</sub> – 4-метил бензил, n = 2 – Kp16;
- R<sub>1</sub> – 4-(1.1.3.3-тетраметилбутил)фенокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> – (метил), R<sub>4</sub> – (4-F-бензил), n = 2 – Kp18;
- R<sub>1</sub> – 4-(1.1.3.3-тетраметилбутил)фенокси, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> – (метил), R<sub>4</sub> – (4-метилбензил), n = 2 – Kp19.

Вибірка речовин для дослідження базувалась на попередніх дослідженнях спектру та ступеня активності похідних четвертинних солей арилатициклічних аміноспиртів щодо стафілококів (Настенко, 2022). Для експерименту було використано 10 найбільш активних сполук та 50 клінічних штамів *S. aureus* з музею кафедри Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова та передані для досліджень НМУ імені О. О. Богомольця в рамках договору про співробітництво.

Експериментальну частину було розділено на три частини. Першочергового було вивчено чутливість бактерій до антимікробних препаратів-порівняння. Другим етапом було визначення штамів з метицилін-резистентністю з досліджуваної вибірки штамів, і завершальною стадією – аналіз антистафілококової активності досліджуваних сполук.

У межах кожного етапу з добової культури мікроорганізмів підготовлювали інокулят, розведений у МПБ до концентрації 1,5 x 10<sup>8</sup> КУО/мл. Культивування здійснювали за температури 37° С упродовж 24 год. Культуральне середовище залежало від етапу дослідження і було представлено як агар чи/та бульйон Мюллера-Хінтона.

Вивчення чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів-порівняння проводили дискодифузійним методом і методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі (Kowalska-Krochmal, & Dudek-Wicher, 2021). Для дискодифузійного методу використовували комерційні диски виробництва ТОВ "Фармактив" (Київ, Україна), а саме з бензилпеніциліном (1 од.), ампіциліном (10 мкг), із цефазоліном (30 мкг), ванкоміцином (30 мкг) та з тетрацикліном (30 мкг). Для методу серійних розведень використовувались розчини комерційних препаратів: бензилпеніцилін, ампіцилін, цефазолін, тетрациклін – виробництва ПАТ "Київмедпрепарат" (Київ, Україна), та ванкоміцин – ТОВ "ФАРМЕКС ГРУП" (Київ, Україна). Вихідною концентрацією розчину антибіотики була 1000 мкг/мл. Для трактування результатів використовувались граничні значення (*breakpoints*) згідно з рекомендаціями EUCAST (The European Committee on..., 2024).

Визначення резистентності клінічних штамів стафілококів до метициліну проводили фенотиповим методом зі скринінгом чутливості до цефокситину. З цією метою інокулят культури шпателем рівномірно засівали на агар Мюллера-Хінтона (висота середовища в чашці Петрі становила 4 мм), після нетривалого підсушення накладали диски з цефокситином (30 мкг/мл, *HiMedia*). Після 24 год інкубації зони затримки росту діаметром, які не перевищували 22 мм, підтверджували наявність гена *tesA* у тестового штаму (Skov et al., 2020).

Вивчення стафілококової дії сполук стосовно клінічних штамів проводили методом серійних розведень з подальшим порівнянням ефективності з антибіотиками. Для додаткового контролю порівнювали активність сполук щодо клінічних штамів із зіставленням до музейних, а саме *S. aureus* ATCC 25923 (для дискодифузійного методу), *S. aureus* ATCC 29213 (для методу серійних розведень).

Усі досліди проведено тричі з наступним установленням середнього арифметичного значення (m), середньостатистичного відхилення (SD) та медіани (ME).

**Результати**

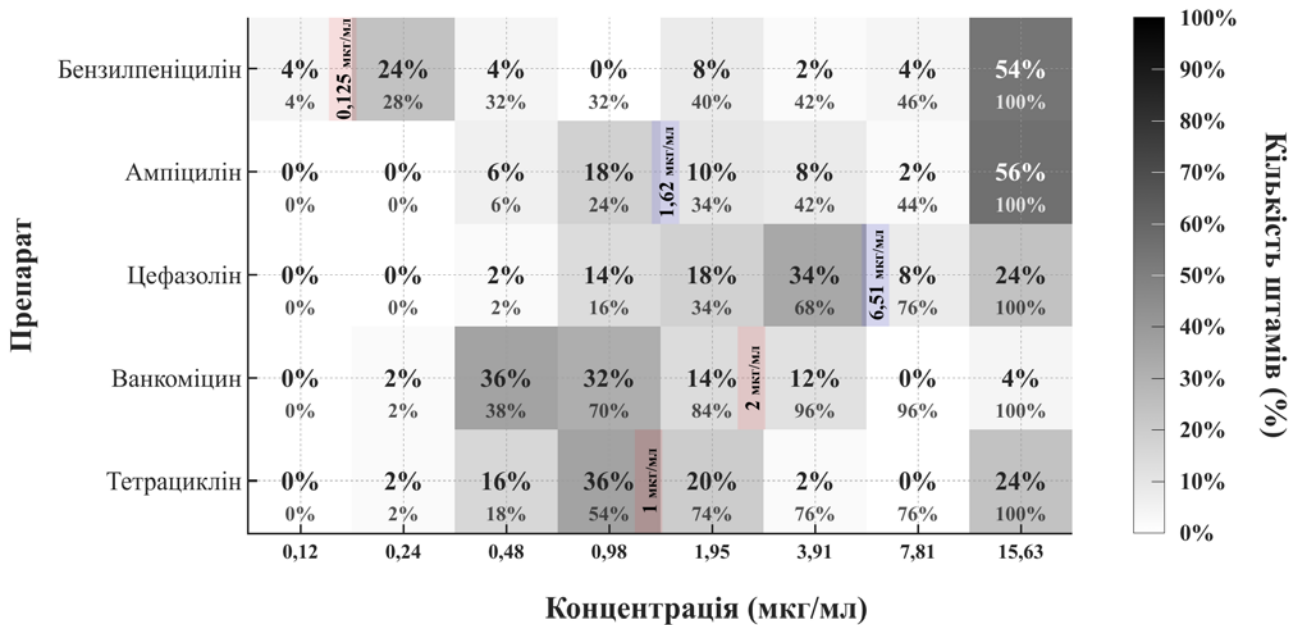
Перший етап дослідження розкриває чутливість досліджуваних штамів до п'яти різних антибіотиків: бензилпеніциліну, ампіциліну, цефазоліну, ванкоміцину та тетрацикліну. Розподіл чутливості до бензилпеніциліну показав, що 48 % штамів утворювали зони затримки росту в діапазоні 0–15 мм. У свою чергу, у 4 % штамів зони були 16–20 мм, у 6 % – 21–25 мм, у 12 % – 26–30 мм. Зони затримки росту понад 30 мм зареєстровані у 30 % штамів. Відповідно до рекомендацій EUCAST, *breakpoint* для золотистого стафілококу становить 26 мм, тобто резистентними було 58 % штамів. Важливим критерієм оцінки чутливості до бензилпеніциліну є характер краю зони затримки росту. Якщо край чіткий, це означає, що штам здатний до продукції



Ванкоміцин, натомість, показав високу ефективність проти більшості штамів. За концентрації 0,24 мкг/мл у 2 % мікроорганізмів виявлено МІК. Значна частка штамів, а саме 36 %, були чутливими до 11-го розведення (0,48 мкг/мл) ванкоміцину, а при концентрації 0,98 мкг/мл цей показник становив 32 %. При концентраціях 1,95 мкг/мл та 3,91 мкг/мл чутливість продемонстрували 14 та 12 % штамів відповідно. При цьому, лише для 4 % стафілококів МІК становив 15,63 мкг/мл. Згідно з *EUCAST*, *breakpoint* ванкоміцину щодо золотистого стафілококу становить 2 мкг/мл, а отже понад 84 % клінічних штамів були чутливими до цього препарату.

Тетрациклін, як і ванкоміцин, у концентрації 0,24 мкг/мл інгібував 2 % штамів. У свою чергу, при

концентрації 0,48 мкг/мл МІК було виявлено для 16 % штамів. Наступна концентрація (0,98 мкг/мл) показала значний відсоток чутливих штамів – 36 %. Подвоєння концентрації тетрацикліну до 1,95 мкг/мл дозволило ідентифікувати МІК ще для 20 % штамів. При збільшенні концентрації до 3,91 мкг/мл загальна частка чутливих штамів зросла до 76 %, а решта мали МІК на рівні або вище 15,63 мкг/мл. Граничні значення тетрацикліну стосовно золотистого стафілококу становлять 1 мкг/мл, тобто препарат був ефективним проти 54 % штамів, а інші продемонстрували резистентність. Результати дослідження подано на рис. 2.



**Легенда:**

0,125 мкг/мл - Breakpoints за EUCAST  
6,51 мкг/мл - МІК референтного штаму

24% - Приріст кількості мікроорганізмів чутливих до зазначеної концентрації  
28% - Загальна частки мікроорганізмів чутливих до зазначеної концентрації

**Рис. 2. Чутливість клінічних штамів *S. aureus* до антибіотиків (метод серійних розведень)**

Фенотипова ідентифікація гену *tesA* у досліджуваних стафілококів продемонструвала рівномірний розподіл стійких і чутливих представників з вибірки. Ген *tesA* кодує змінений *RBP2a*, який має низьку афінність до β-лактамів, що нівелює весь механізм дії препарату. Це є основним механізмом стійкості метицилін-резистентного золотистого стафілокока. Відповідно до результатів експерименту, із 50-ти досліджуваних штамів 24 було ідентифіковано як *tesA*-позитивні.

Ключовим етапом нашого дослідження є визначення антимікробної активності *in vitro* 10-ти різних похідних арилациклічних аміноспиртів проти *S. aureus*. Перелік сполук подано згідно зі списку Кс1, Кс2, Кс3, Кс4, Кс15, Кс22, Кр10, Кр16, Кр18, Кр19.

Антимікробний ефект Кс1 виявляється в концентрації 0,12 мкг/мл (2 % штамів), поступово досягаючи оптимуму щодо половини штамів при 0,98 мкг/мл. Відповідно, кількість штамів, МІК яких визначався у певній концентрації, представлено переліком: 0,24 мкг/мл – 14 %, 0,48 мкг/мл – 4 %, 0,98 мкг/мл – 30 %. Концентрація

0,98 мкг/мл пригнічувала 62 % представників *MSSA*, що майже вдвічі перевищувало статистику *MRSA* – 33 %. Подальше підвищення концентрації визначає МІК ще для 24 % при 1,95 мкг/мл, 12 % – при 3,91 мкг/мл, 8 % – при 7,81 мкг/мл. Найменшу чутливість до препарату виявили 6 % (їх МІК було встановлено при концентрації ≥ 15,63 мкг/мл). Порівняно з комерційними препаратами, планку 50 % пригнічених штамів сполука досягнула в меншій концентрації, ніж антибіотики β-лактамною ряду. У загальному ефективність сполуки відповідає активності ванкоміцину.

Найнижчі значення МІК сполуки Кс2 зафіксовані при концентрації 0,48 мкг/мл у 8 % штамів. Ідентично до Кс1, Кс2 при концентрації 0,98 мкг/мл пригнічувала ще 30 % досліджуваних бактерій. Подвоєння концентрації до 1,95 мкг/мл додає ще 32 % штамів, тобто чутливими були 70 % стафілококів. На цьому розведенні сполука пригнічувала 48 % *MRSA* та 86 % *MSSA*. Подальші концентрації інгібували представників вибірки відповідним переліком: 12 % при 3,91 мкг/мл, 14 % – при

7,81 мкг/мл та 4 % – при  $\geq 15,63$  мкг/мл. Антибіотики порівняння  $\beta$ -лактамного ряду мали меншу ефективність порівняно зі сполукою, антимікробний ефект якої був на рівні тетрацикліну.

Як і попередня речовина, Кс3 виявила свою активність у концентрації 0,48 мкг/мл (16 %). При концентрації 0,98 та 1,95 мкг/мл чутливість до сполуки виявили ще 30 та 32 % відповідно, тобто 78 % штамів. Серед груп чутливих і стійких до метициліну стафілококів пригнічували 52 і 32 % штамів (0,98 мкг/мл), зі збільшенням кількості чутливих до сполуки стафілококів

на 41 та 19 % відповідно при концентрації 1,95 мкг/мл. Подальші подвоєння концентрації поступово інгібували інші штами вибірки, досягаючи 100 %, як і у раніше описаних похідних арилациклічних аміноспиртів при шостому розведенні (15,63 мкг/мл).  $\beta$ -лактами, як і у попередніх випадках, мали меншу ефективність порівняно зі сполукою. У загальному активність сполуки була на рівні тетрацикліну, покращуючи показники зі збільшенням концентрації. Візуалізацію результатів активності сполук проти стафілококів подано на рис. 3а.

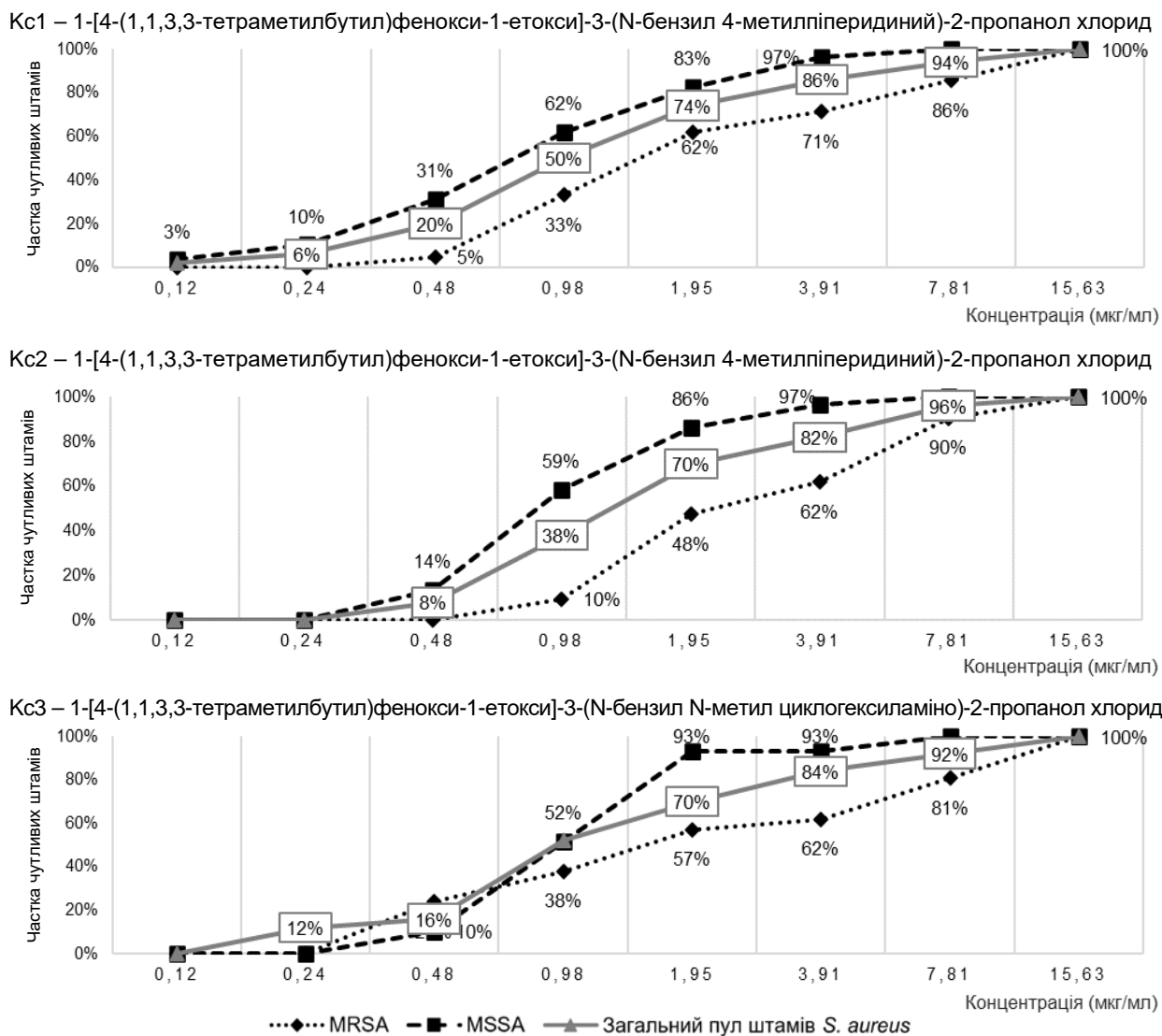


Рис. 3а. Чутливість штамів *S. aureus* до похідних алкіл (арилоксиетокси) діалкіламінопропанолу (сполуки Кс1, Кс2, Кс3)

Четверта досліджувана сполука мала ефективність щодо 12 % *S. aureus* у концентрації 0,24 мкг/мл. Десяте розведення (0,98 мкг/мл) Кс4 пригнічувало 26 штамів – 52 % (0,48 мкг/мл – 4 %; 0,98 мкг/мл – 36 %), із яких 10 були стійкими до метициліну (47 % із усієї групи) та 16 чутливими (55 %). Подальші концентрації інгібували представників вибірки відповідним переліком: 70 % при 1,95 мкг/мл (+ 18 %), 84 % при 3,91 мкг/мл (+ 14 %), 92 % при 7,81 мкг/мл (+ 8 %) і досягаючи всієї вибірки при 15,63 мкг/мл.

Сполука Кс15 виявила незначну ефективність при концентраціях 0,24 мкг/мл (4 % представників *S. aureus*)

та 0,48 мкг/мл (2 %). Значне зростання активності спостерігається при 0,98 мкг/мл, МІК було визначено ще для 44 % штамів (50 % із загальної вибірки). Переважну більшість штамів у даному титрі було представлено *MSSA* – 18 штамів, що становить 65 % із цієї групи. Зазначимо, що саме ця концентрація виявила ефект Кс15 щодо *MRSA* (одразу для 29 % штамів встановлено МІК сполуки). У восьмому та дев'ятому розведенні МІК було ідентифіковано практично для 90 % штамів (18 % при 1,95 мкг/мл та 20 % – при 3,91 мкг/мл). Подальші концентрації встановили МІК для залишку мікроорганізмів.

Найбільше розведення Кс22, при якому сполука продемонструвала активність проти досліджуваних стафілококів, було 0,48 мкг/мл (2%). Поступове збільшення концентрації до 0,98 мкг/мл та 1,95 мкг/мл дозволяє встановити МІК ще для 14 та 38% штамів відповідно. *MRSA* не виявляли чутливості до сполуки в останніх титрах і для перших представників МІК удалось визначити лише при концентрації 1,95 мкг/мл. До цієї концентрації були чутливими 29% ідентифікованих стійких до метициліну стафілококів і 72% *MSSA*.

Подальше підвищення концентрації все ефективніше діяло на *S. aureus*, додаючи до загальної суми відповідно: 26% – 3,91 мкг/мл, 14% – 7,81 мкг/мл і 6% – 15,63 мкг/мл. У початкових концентраціях сполука поступається за активністю комерційним препаратам, у тому числі антибіотикам β-лактамного ряду, проте сполуки значно активніші вже за подвоєння концентрації. Деталізацію активності сполук Кс4, Кс15, Кс22 продемонстровано на рис. 3б.

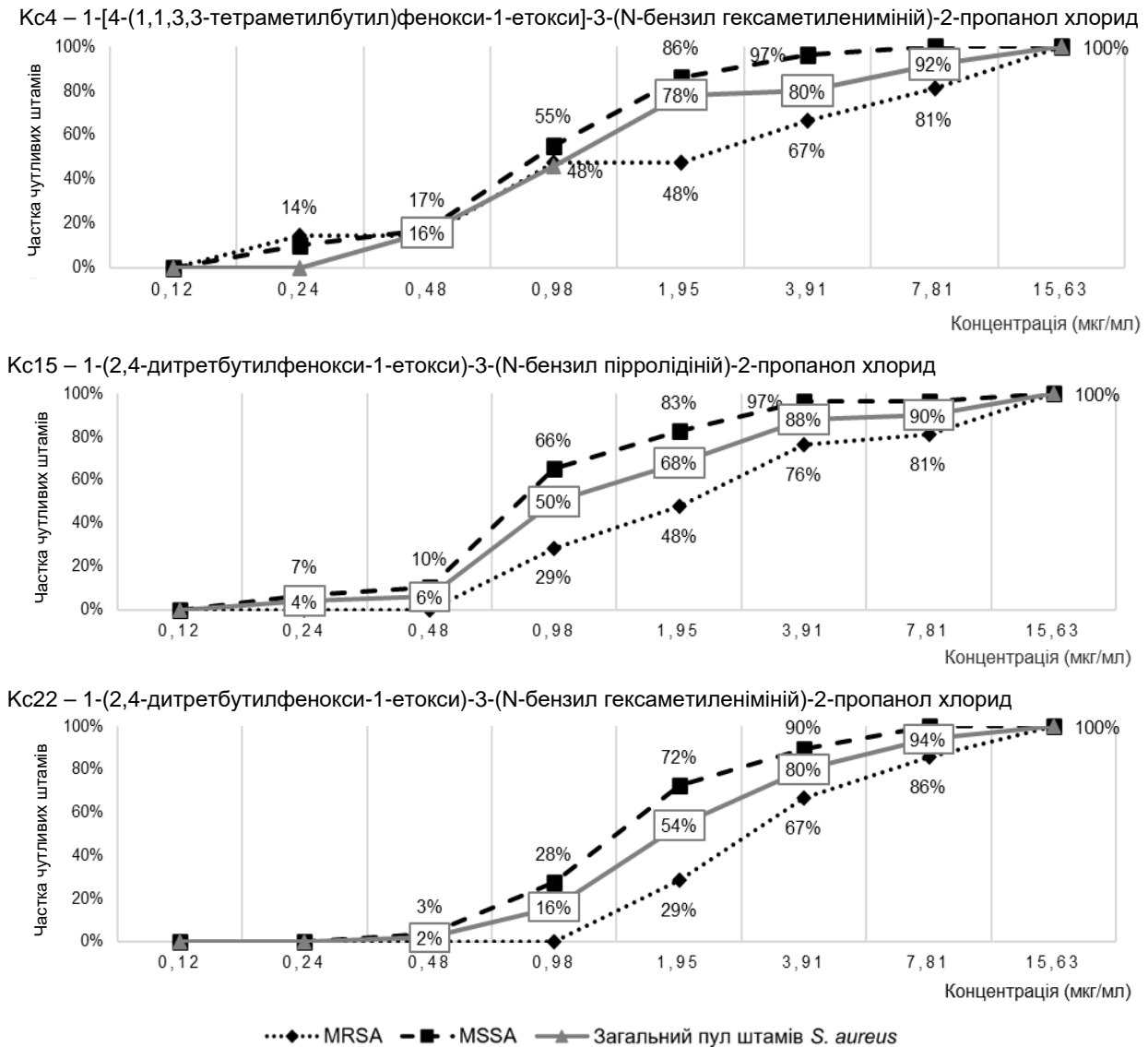


Рис. 3б. Чутливість штамів *S. aureus* до похідних алкіл (арилоксиетокси) діалкіламінопропанолу (сполуки Кс4, Кс15, Кс22)

Кр10 продемонструвала схожу ефективність із Кс22, у тому числі й на групі *MSSA/MRSA*. Ідентично найбільшим розведенням, при якій було визначено МІК, становило 0,48 мкг/мл (щодо 4% штамів), а видимий ефект спостерігався зі збільшенням концентрації до 1,95 мкг/мл.

Досліджувана речовина Кр16 продемонструвала високу активність стосовно стафілококів. Приміром, у двох останніх розведеннях було встановлено МІК для 4% штамів. Кожен наступний крок зростання концентрації (з 0,48 до 3,91 мкг/мл) додавав 18–20% бактерій, для яких ідентифіковано МІК, до загальної суми.

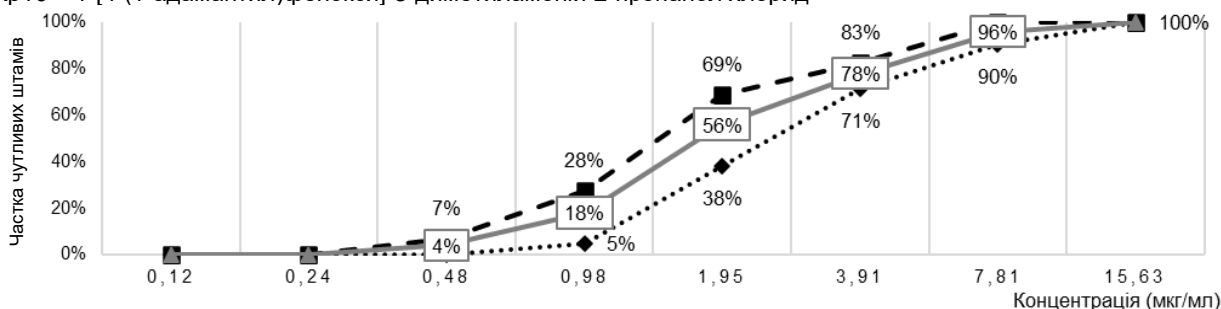
Антимікробний ефект на *MRSA*, як і на *MSSA*, спостерігався уже в найбільшому розведенні (0,12 мкг/мл). Поріг у понад 50% для *MSSA* досягнуто при концентрації 0,98 мкг/мл, *MRSA* – 8–9 розведенні (1,95 мкг/мл – 48%, 3,91 мкг/мл – 71%). Порівняно з антибіотиками, Кр16 мала високу активність до стафілококів, поступаючи лише ванкоміцину.

Кр18 також мала значну ефективність проти досліджуваних бактерій. 12-те розведення (0,24 мкг/мл) інгібувало 8% штамів, а подвоєння концентрації – ще 12%. У концентрації 0,98 мкг/мл було визначено МІК для

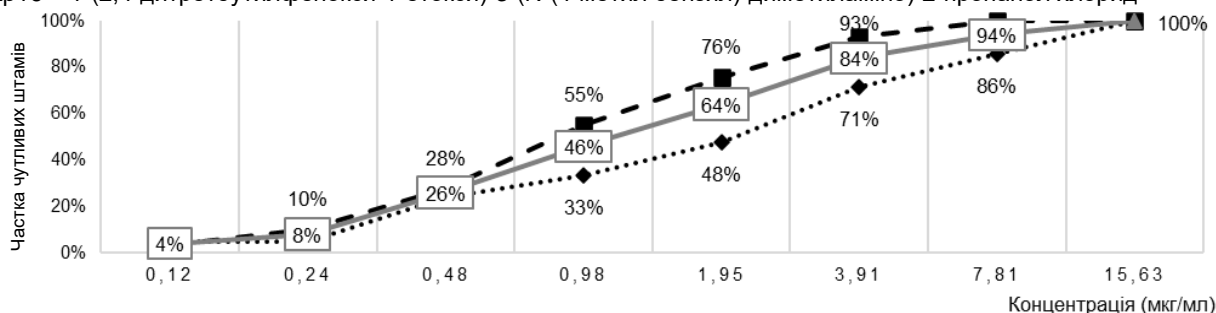
44 % штамів, загалом ця концентрація інгібувала 66 % тест-мікроорганізмів. Подальші значення титру розширювали частку чутливих до сполуки стафілококів. Чутливості штамів з геном *tesA* загалом нагадує картину, характерну для сполук, що було описано вище. Головний акцент – на більш вираженій ефективності до представників *MSSA*. За рівнем ефективності Кр18 можна порівняти до ванкоміцину, оскільки переважна більшість штамів були чутливими до концентрації в 1 мкг/мл.

Кр19 демонструє високу активність за низьких концентрацій. МІК для 50 % штамів було встановлено вже за концентрації 0,98 мкг/мл, а для 75 % – 1,95 мкг/мл. Також варто зазначити рівномірний ефект на групи *MRSA* та *MSSA*, де сприйнятливості другої виявлялась лише незначною мірою. Кр19 продемонструвала значну ефективність щодо бактерій, як із Кр18, порівняння доцільне лише з ванкоміцином, який мав лише незначну перевагу. Результати активності сполук Кр10, Кр16, Кр18 і Кр19 візуалізовано на рис. 3в.

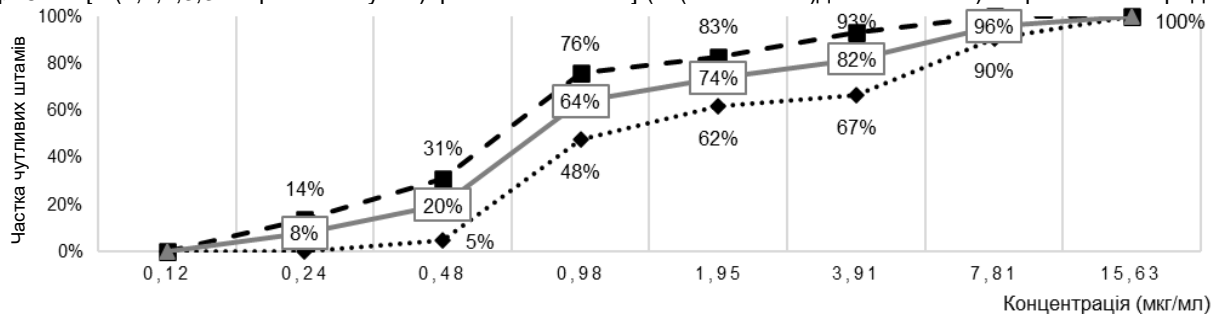
Кр10 – 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-диметиламоній-2-пропанол хлорид



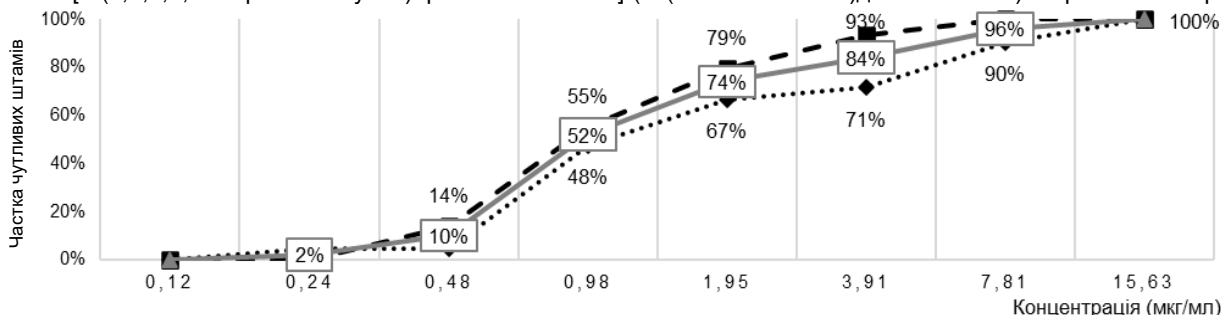
Кр16 – 1-(2,4-дитретбутилфенокси-1-етокси)-3-(N-(4-метил бензил)-диметиламіно)-2-пропанол хлорид



Кр18 – 1-[4-(1,1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси-1-етокси]-(N-(4-F бензил)диметиламіно)-2-пропанол хлорид



Кр19 – 1-[4-(1,1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси-1-етокси]-(N-(4-метил бензил)диметиламіно)-2-пропанол хлорид



---◆--- MRSA    -■- MSSA    —▲— Загальний пул штамів *S. aureus*

Рис. 3в. Чутливість штамів *S. aureus* до похідних алкіл (арилоксиетокси) діалкіламінопропанолу (сполуки Кр10, Кр16, Кр18 та Кр19)

### Дискусія і висновки

Здійсненні дослідження дозволили встановити чутливість вибірки тест-мікроорганізмів до антибіотиків, виділити групу стійких до метициліну стафілококів і дослідити антистафілококовий потенціал 10-ти новосинтезованих похідних арилациклічних аміноспиртів. Аналіз результатів чутливості до антибіотиків продемонстрував, що для більшості досліджуваних штамів характерна резистентність до  $\beta$ -лактамних антибіотиків. Згідно з критеріями EUCAST, до бензилпеніциліну були стійкими 74 % клінічних штамів. Відповідний результат є черговим підтвердженням широкого поширення пеніциліназ серед стафілококів. Чутливість до тетрацикліну спостережено у 54 % тест-мікроорганізмів, а до ванкоміцину – у 84 %, що вкотре акцентує увагу на масштабах загрози поширення антибіотикорезистентності у бактерій.

Ідентифікація фенотипових ознак резистентності до метициліну продемонструвала, що 24 мікроорганізми мають видозмінений білок PBP2a, який продукується геном *mecA*, тобто є резистентними до метициліну за фенотиповою ознакою (було 48 % штамів). Цей показник значно перевищує літературні дані поширення MRSA в Україні, проте є наближеним до загальноєвропейської статистики (Zwittink et al., 2022).

Усі речовини продемонстрували значний інгібуючий ефект на стафілококи, що відповідав або перевищував ефективність препаратів-порівняння. З цією метою було проаналізовано отримані МІК антибіотиків і досліджуваних арилациклічних аміноспиртів та визначено концентрацію, що інгібувала 50 % вибірки. Серед  $\beta$ -лактамінів за цим показником найефективнішим був цефазолін 3,91 мкг/мл, МІК бензилпеніциліну становила понад 20 мкг/мл, а ампіциліну – понад 100 мкг/мл. Ванкоміцин та тетрациклін пригнічували переважну частку штамів у концентрації 0,98 мкг/мл. Проте зауважимо про значну ступінь резистентності досліджуваних стафілококів до тетрацикліну і ознаки стійкості до ванкоміцину в 16 % штамів. Залежно від препарату, МІК, що пригнічувала понад 50 % штамів, визначалась у діапазоні 0,98–3,91 мкг/мл. Статистичний аналіз продемонстрував, що для сполук Кс1, Кс4, Кр18 та Кр19 оптимальною МІК є 0,98 мкг/мл, для інших сполук це значення зростає до 1,95 мкг/мл. Тобто виокремлена група препаратів виявляла значну активність у низьких концентраціях, а їхня ефективність була на рівні тетрацикліну та ванкоміцину.

Здійснений експеримент дозволив дослідити особливість антистафілококового ефекту арилациклічних аміноспиртів щодо чутливих і стійких до метициліну штамів. Представники MSSA виявили дещо вищу чутливість до речовин порівняно із MRSA, МІК яких був на позицію-дві нижчим. Дана картина була характерною для всіх досліджуваних сполук. Ураховуючи, що резистентність до метициліну обумовлена видозміною PBP (Lakhundi, & Zhang, 2018), можна зробити припущення, що досліджувані сполуки мають вищу тропність до немодифікованої версії пеніцилінзв'язуючого білка. Існуючі дослідження підтверджують тропність похідних арилациклічних аміноспиртів до поверхневих структур клітинної стінки різних мікроорганізмів (Дронова, 2016).

Отримані результати демонструють потенційну ефективність похідних алкіл (арилоксиетокси) діалкіламінопропанолу щодо представників золотистого стафілококу. Подальші дослідження допоможуть детальніше вивчити їх антимікробний потенціал і перспективу як альтернативу існуючим протимікробним препаратам.

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

### Список використаних джерел

- Березняков, І. (2020). Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА. *Здоров'я України*, 5, 21–23. [https://healthua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Hirurg\\_5\\_2020/Hirurg\\_5\\_2020\\_20-23.pdf](https://healthua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Hirurg_5_2020/Hirurg_5_2020_20-23.pdf)
- Дронова, М. П. (2016). *Фармакодинамічні особливості антибактеріальної дії нових похідних арилациклічних аміноспиртів* [Неопубл. дис. канд. фармацевт. наук, Національний фармацевт. ун-т]. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/11091>
- Настенко, В. Б. (2022). Дослідження антистафілококової активності новосинтезованих похідних четвертинних солей арил ациклічних аміноспиртів щодо клінічних штамів *Staphylococcus aureus*. У О. Г. Алексєєв, С. Д. Шаповал, І. М. Фуштей (Ред.), *Актуальні питання клінічної медицини* (с. 277). Держ. закл. "Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України".
- Baker, J. R., Cossar, P. J., Blaskovich, M. A. T., Elliott, A. G., Zuegg, J., Cooper, M. A., Lewis, P. J., & McCluskey, A. (2022). Amino alcohols as potential antibiotic and antifungal leads. *Molecules*, 27(7), Article 2050. <https://doi.org/10.3390/molecules27072050>
- DeLeo, F. R., & Chambers, H. F. (2009). Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *Journal of Clinical Investigation*, 119(9), 2464–2474. <https://doi.org/10.1172/JCI38226>
- Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., & Ito, T. (2001). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 9(10), 486–493. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(01\)02175-8](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02175-8)
- Klevens, R. M., Morrison, M. A., Nadle, J., & Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. (2007). Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*, 298(15), 1763–1771. <https://doi.org/10.1001/jama.298.15.1763>
- Kowalska-Krochmal, B., & Dudek-Wicher, R. (2021). The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, interpretation, clinical relevance. *Pathogens*, 10(2), Article 165. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020165>
- Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4), Article e00020-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
- Nastenko, V. B. (2022). Study of antistaphylococcal activity of newly synthesized derivatives of quaternary salts of aryl acyclic amino alcohols against clinical strains of *Staphylococcus aureus*. In O. H. Aleksieiev, S. D. Shapoval, & I. M. Fushtei (Eds.), *Current issues of clinical medicine* (pp. 277). State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".
- Ospychuk, N., Nastenko, V. B., Shirobokov, V. P., & Korotkyi, Y. V. (2020). Sensitivity of antifungal preparations of *Candida* isolates from sub-topotypes of the human oral cavity. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(1), 82–87. <https://doi.org/10.15421/022011>
- Otto, M. (2018). Staphylococcal biofilms. *Microbiology Spectrum*, 6(4), Article GPP3-0023-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018>
- Skov, R., Varga, A., Matuschek, E., Åhman, J., Bemis, D., Bengtsson, B., Sunde, M., Humphries, R., Westblade, L., Guardabassi, L., & Kahlmeter, G. (2020). EUCAST disc diffusion criteria for the detection of *mecA*-mediated  $\beta$ -lactam resistance in *Staphylococcus pseudintermedius*: Oxacillin versus ceftazidime. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(1), 122.e1–122.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.05.002>
- Taconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Quellec, M., Outtersson, K., Patel, J., Cavalieri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., ... & Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2024). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters* (Version 14.0). <http://www.eucast.org>
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
- World Health Organization. (2017). *Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>
- World Health Organization. (2024). *WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and*

strategies to prevent and control antimicrobial resistance. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>  
 Zwittink, R. D., Wielders, C. C., Notermans, D. W., Verkaik, N. J., Schoffelen, A. F., Witteveen, S., Ganesh, V. A., de Haan, A., Bos, J., Bakker, J., Schneeberger-van der Linden, C., Kuijper, E. J., de Greeff, S. C., & Hendrickx, A. P. (2022). Multidrug-resistant organisms in patients from Ukraine in the Netherlands, March to August 2022. *Eurosurveillance*, 27(50), Article 2200896. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200896>

#### References

Baker, J. R., Cossar, P. J., Blaskovich, M. A. T., Elliott, A. G., Zuegg, J., Cooper, M. A., Lewis, P. J., & McCluskey, A. (2022). Amino alcohols as potential antibiotic and antifungal leads. *Molecules*, 27(7), Article 2050. <https://doi.org/10.3390/molecules27072050>  
 Bereznyakov, I. (2020). The state of antibiotic resistance in Ukraine: Results of the AURA study. *Health of Ukraine*, 5, 21–23. [https://healthua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Hirurg\\_5\\_2020/Hirurg\\_5\\_2020\\_20-23.pdf](https://healthua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Hirurg_5_2020/Hirurg_5_2020_20-23.pdf) [Ukrainian]  
 DeLeo, F. R., & Chambers, H. F. (2009). Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. *Journal of Clinical Investigation*, 119(9), 2464–2474. <https://doi.org/10.1172/JCI38226>  
 Dronova, M. L. (2016). *Pharmacodynamic features of antibacterial action of new derivatives of arylaliphatic amino alcohols* [Unpublished doctoral dissertation]. National University of Pharmacy. <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/11091> [Ukrainian]  
 Hiramatsu, K., Cui, L., Kuroda, M., & Ito, T. (2001). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 9(10), 486–493. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(01\)02175-8](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02175-8)  
 Klevens, R. M., Morrison, M. A., Nadle, J., & Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. (2007). Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*, 298(15), 1763–1771. <https://doi.org/10.1001/jama.298.15.1763>  
 Kowalska-Krochmal, B., & Dudek-Wicher, R. (2021). The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, interpretation, clinical relevance. *Pathogens*, 10(2), Article 165. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020165>  
 Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4), Article e00020-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>  
 Nastenko, V. B. (2022). Study of antistaphylococcal activity of newly synthesized derivatives of quaternary salts of aryl acyclic amino alcohols against clinical strains of *Staphylococcus aureus*. In O. H. Aleksieiev, S. D. Shapoval, & I. M. Fushtei (Eds.), *Current issues of clinical medicine* (pp. 277). State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine" [in Ukrainian]

Volodymyr NASTENKO, Assist.  
 ORCID ID: 0000-0002-3329-1911  
 e-mail: encelad1991@gmail.com  
 Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ospychuk, N., Nastenko, V. B., Shirobokov, V. P., & Korotkiy, Y. V. (2020). Sensitivity of antifungal preparations of *Candida* isolates from sub-biotypes of the human oral cavity. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(1), 82–87. <https://doi.org/10.15421/022011>  
 Otto, M. (2018). Staphylococcal biofilms. *Microbiology Spectrum*, 6(4), Article GPP3-0023-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0023-2018>  
 Skov, R., Varga, A., Matuschek, E., Åhman, J., Bemis, D., Bengtsson, B., Sunde, M., Humphries, R., Westblade, L., Guardabassi, L., & Kahlmeter, G. (2020). EUCAST disc diffusion criteria for the detection of mecA-mediated  $\beta$ -lactam resistance in *Staphylococcus pseudintermedius*: Oxacillin versus ceftioxiin. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(1), 122.e1–122.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.05.002>  
 Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outtersson, K., Patel, J., Cavalieri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., ... & Zorzet, A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)  
 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2024). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters* (Version 14.0). <http://www.eucast.org>  
 Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>  
 World Health Organization. (2017). *Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>  
 World Health Organization. (2024). *WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>  
 Zwittink, R. D., Wielders, C. C., Notermans, D. W., Verkaik, N. J., Schoffelen, A. F., Witteveen, S., Ganesh, V. A., de Haan, A., Bos, J., Bakker, J., Schneeberger-van der Linden, C., Kuijper, E. J., de Greeff, S. C., & Hendrickx, A. P. (2022). Multidrug-resistant organisms in patients from Ukraine in the Netherlands, March to August. *Eurosurveillance*, 27(50), Article 2200896. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200896>  
**Отримано редакцією журналу / Received: 08.01.25**  
**Прорецензовано / Revised: 10.02.25**  
**Схвалено до друку / Accepted: 11.03.25**

## STUDY OF ANTISTAPHYLOCOCCAL POTENTIAL OF NEWLY SYNTHESIZED ARYL ACYCLIC AMINO ALCOHOL DERIVATIVES

**Background.** *Staphylococci remain priority pathogens among infectious agents. The growing antibiotic resistance of this species poses a serious threat to modern medicine. The limited number of effective antibiotics makes it difficult to treat staphylococcal infections and exacerbates their negative consequences for patients. Particular attention should be paid to Staphylococcus aureus's resistance to methicillin, a "typical" phenomenon among hospital infections. Therefore, searching for new approaches to combat this pathogen is extremely important.*

**Methods.** *The object of the study was 10 compounds of aryl acyclic amino alcohol derivatives and 50 strains of Staphylococcus aureus. The disk diffusion method and the serial dilution determined the antistaphylococcal properties. MRSA was identified by the phenotypic method using ceftioxiin disks. The effectiveness of the compounds was determined by comparing the susceptibility of MRSA and MSSA.*

**Results.** *Among the 50 strains, 24 were identified as containing the mecA gene by phenotypic features. The results of antibiotic susceptibility testing demonstrated predominant resistance to benzylpenicillin drugs. Following breakpoints of antibiotic resistance, resistance to benzylpenicillin was 74%. Sensitivity to tetracycline was found in 54% of strains, and to vancomycin - in 84%. The studied substances showed high efficiency against staphylococci. The activity of compounds Kc1, Kp18, Kp19 was on par with vancomycin, and the MIC for most strains did not exceed 1  $\mu$ g/ml. The inhibitory effect of the compounds was observed in the concentration range of 0.98-1.95  $\mu$ g/ml. MSSA strains showed a slightly higher sensitivity, which may indicate the potential specificity of the compounds to BPP.*

**Conclusions.** *The antimicrobial properties of aryl acyclic amino alcohol derivatives as potential antistaphylococcal agents were investigated. The effectiveness of the drugs in comparison with commercial drugs and between the groups of MSSA and MRSA was determined. A group of compounds with the most pronounced activity against S. aureus strains, including MRSA, was identified.*

**Keywords:** MRSA, MSSA, antibiotic resistance, mecA gene, ceftioxiin, amino alcohols, MIC.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The author declares no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.