

УДК 547.856.1

Кут Д.Ж., PhD., с.н.с., Кут М.М., к.х.н., доц., Онисько М.Ю., д.х.н., доц.,
Пантьо В.В., к.б.н., доц., Данко Е.М., ст. викл., Коваль Г.М., д.мед.н., проф.

ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЛІНІЙНИХ ХАЛЬКОГЕНОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛО[2,3-*b*]ХІНАЗОЛІНІЮ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна,46;
e-mail: diana.kut@uzhnu.edu.ua

У наведеному дослідженні вивчено протимікробну активність лінійних халькогенофункціоналізованих похідних тіазолохіназолінового ряду щодо патогену *Staphylococcus aureus* та вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на чутливість до хлоридів тіазоло[2,3-*b*]хіназолінію. В результаті роботи проведено синтез досліджуваних хлоридів тіазоло[2,3-*b*]хіназолінію реакцією халькогено-індукованої циклізації. Вперше одержано хлорид 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -селаніл)метил)-5-оксо-8-(трифторометил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію та підтверджено його будову з використанням сучасних спектральних методів (ЯМР ^1H , ІЧ-спектроскопія).

На основі експериментальних даних мікробіологічної активності встановлено, що хлорид 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -теланіл)метил)-5-оксо-8-(трифторометил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію виявив меншу мінімальну інгібуючу та мінімальну бактерицидну активність (62.5 мг/мл) в порівнянні з селеновим аналогом значення МІК та МБК якого становлять 250 мг/мл. Вплив природи халькогену щодо *Staphylococcus aureus* суттєво впливає на активність базового тіазоло[2,3-*b*]хіназоліну. Використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання червоного спектру не впливає на підвищення активності досліджуваних хіназолінів.

Ключові слова: 3-аліл-2-тіоксо-7-(трифлуорометил)хіназолін-4(3*H*)-он; халькоген тетрагалогеніди; хлорид 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -халькогеніл)метил)-5-оксо-8-(трифторометил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію; халькогенорганічні сполуки; протимікробна активність; *Staphylococcus aureus*.

Відкриття антибіотиків зробило лікування бактеріальних інфекцій легшим і більш ефективним, що значно вплинуло на покращення здоров'я людей і збільшення тривалості життя [1]. Однак надмірне застосування антибіотиків спричинило появу багатьох механізмів резистентності до антибактеріальних засобів, які використовуються у клінічній, сільськогосподарській, ветеринарній практиках та інших сферах. Швидке поширення антибіотикорезистентності зумовлене високими генетичними можливостями горизонтальної передачі генів серед мікроорганізмів [2], зокрема в Україні наведена проблема загострилась в результаті широкомасштабної війни в Україні, спричиненої агресією російської федерації

[3]. Це призводить до зниження ефективності антибіотиків і погіршення результатів лікування [4, 5]. Крім того, поширення стійких штамів може змінювати генетичну структуру бактеріальних популяцій як на локальному, так і на глобальному рівнях [6, 7].

Staphylococcus aureus це мікроорганізм, який має жахливий патогенний потенціал та спричиняє різні захворювання, від місцевих уражень шкіри до небезпечних для життя інфекцій, викликаних токсинами [8, 9]. Хоча *S. aureus* чутливий до більшості антибіотиків, цей мікроорганізм має вражаючу здатність розвивати стійкість до будь-якого антибіотика, з яким стикається [10, 11]. Поява метицилін- та ванкоміцинрезистентних штамів *S. aureus* змусила переглянути

підходи до антибактеріальної терапії та сприяла розробці нових методів і засобів для боротьби з резистентністю до ліків [12-15].

Зусилля з розробки нових антимікробних препаратів за останні два десятиліття значно відставали від швидкої еволюції генів резистентності серед грампозитивних і грамнегативних патогенів [16, 17]. Для боротьби з інфекціями, стійкими до антибіотиків, необхідно досліджувати альтернативні методи лікування, такі як стовбурові клітини, антимікробні пептиди (AMPs), CRISPR-Cas, пробіотики, нанобіотики, антимікробна фотодинамічна терапія тощо [18, 19]. Одним із перспективних методів боротьби з антибіотикорезистентністю є пошук нових сполук, активних проти мультирезистентних патогенів [20-22].

Менш широкоживаним напрямком боротьби з антибіотикорезистентністю є використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання, але лазерна терапія широко використовується у лікуванні та діагностиці захворювань у різних галузях медицини [23].

Перспективним напрямком є використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НЛВ) як альтернативи традиційній антибіотикотерапії [24-26]. Враховуючи, що НЛВ практично не має побічних ефектів на організм людини, то доцільним є вивчення впливу лазерного

випромінювання на патогенні мікроорганізми, а також його використання у комплексній терапії інфекційних захворювань.

Раніше [26] проведено дослідження впливу НЛВ червоного спектра на чутливість клінічного ізоляту *Staphylococcus aureus* до ангулярних галоген- та халькоген-галогенвмісних похідних тіазолохіназолінового ряду. В представленій роботі вивчено даний вплив НЛВ на прикладі лінійних халькогенфункціоналізованих похідних хіназоліну, які одержували методом електрофільної гетероциклізації [21, 22, 27].

Досліджувані тіазолохіназоліни **2**, **3** лінійної будови одержували реакцією халькогено-індукованої гетероциклізації 3-аліл-2-тіоксо-7-(трифлуорометил)хіназолін-4(3*H*)-ону **1** відповідним тетрахлоридом селену чи телуру, які одержували *in situ* з 6-ти кратного надлишку концентрованої хлоридної кислоти та відповідного діоксиду халькогену (Схема 1). Встановлено, що циклізація тіону **1** тетрахлоридом телуру або селену відбувається регіоселективно з утворенням лінійних дигідротіазолохіназолінів **2**, **3** (Схема 1). Важливо, що зміна полярності розчинника (CHCl_3 або AcOH) не впливає на регіоселективність гетероциклізації.

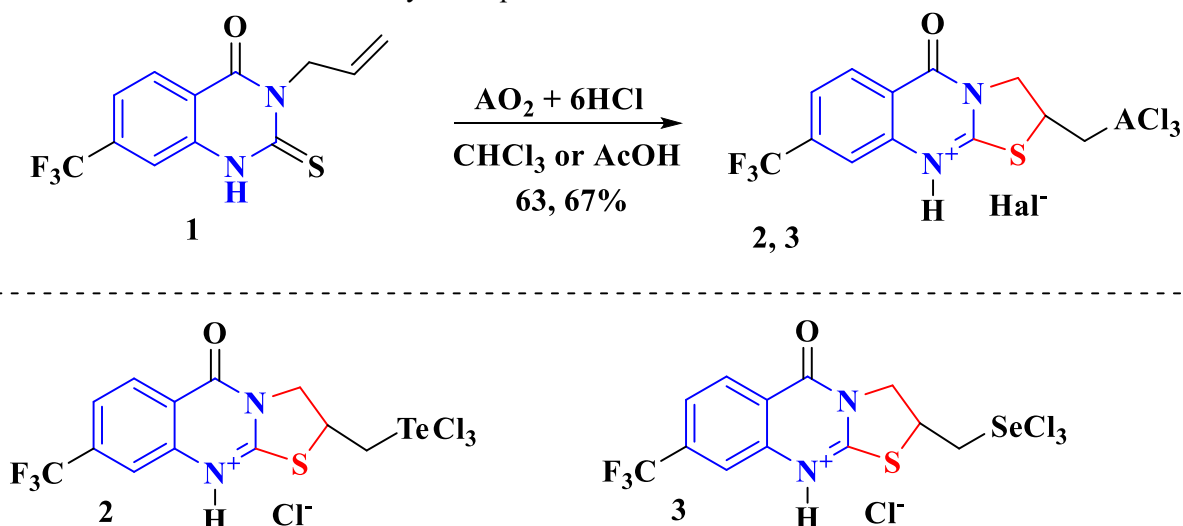


Схема 1. Синтез хлоридів 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -халькогеніл)метил)-5-оксо-8-(трифторометил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію **2**, **3**.

Фізичні та спектральні характеристики хлориду **2** наведені в роботі [27], а хлорид 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -селаніл)метил)-5-оксо-8-(трифторометил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію **3** одержано вперше.

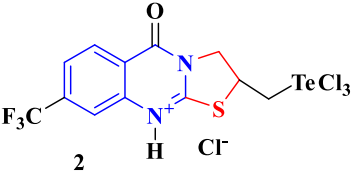
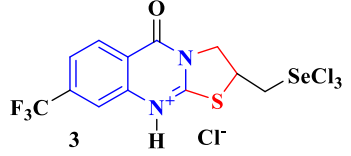
Будову одержаного хлориду **3** підтверджено спектрами ^1H ЯМР. В спектрі ^1H ЯМР хлориду **2** слід відмітити зникнення сигналу тіоамідного протону, а зміщення сигналів у більш сильне поле спектру в порівнянні із сигналами вихідного тіону **1** [27] свідчить про проходження реакції селенохлорування. Про залучення атома сульфуру в реакції гетероанелювання тетрахлоридом селену, а не конкурентного атома кисню свідчить наявність смуги поглинання $\text{C}=\text{O}$ в спектрі ІЧ-спектрі хлориду 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -селаніл)метил)-5-оксо-8-(трифторометил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію **3** при 1713 cm^{-1} .

Досліджуваний штам *S. aureus* виділили від пацієнта, який мав хронічний

генералізований пародонтит. Ідентифікацію виділеного штаму *S. aureus* проводили за загальноприйнятими методиками з вивченням морфо-тинкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей. Для остаточної ідентифікації використовували тест-систему STAPHYtest 16 (фірми Erba Lachema).

На першому етапі мікробіологічного дослідження провели скринінг хлоридів **2**, **3** до клінічного ізоляту *Staphylococcus aureus* в концентрації 500 мкг/мл. Встановлено, що обидві сполуки **2**, **3** повністю пригнічували ріст клінічного ізоляту *S. aureus* і тому кількісні дослідження були проведені з обома хлоридами **2**, **3**. Результати кількісних досліджень антимікробної активності лінійних халькогенофункціоналізованих тіазолохіназолінів **2**, **3**, а також впливу опромінення *S. aureus* (НІЛВ) на його чутливість до цих речовин наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Вплив НІЛВ на чутливість *Staphylococcus aureus* до хлоридів **2**, **3**

Сполука	МІК (контроль) (мг/мл)	МБК (контроль) (мг/мл)	МІК (ЛТ) (мг/мл)	МБК (ЛТ) (мг/мл)	МІК (МК) (мг/мл)	МБК (МК) (мг/мл)
	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
	250	500	250	500	250	500

Примітка:

МІК (контроль) - мінімальна інгібуюча концентрація для контрольного (неопроміненого) штаму *S. aureus*;

МБК (контроль) - мінімальна бактерицидна концентрація для контрольного (неопроміненого) штаму *S. aureus*;

МІК (ЛТ) - мінімальна інгібуюча концентрація для інокуляту *S. aureus*, опроміненого НІЛВ лазерного апарату "ЛІКА-терапевт";

МБК (ЛТ) - мінімальна бактерицидна концентрація для інокуляту *S. aureus*, опроміненого НІЛВ лазерного апарату "ЛІКА-терапевт";

МІК (МК) - мінімальна інгібуюча концентрація для інокуляту *S. aureus*, опроміненого скануючим НІЛВ лазерного приладу "Медик 2К";

МБК (МК) - мінімальна бактерицидна концентрація для інокуляту *S. aureus*, опроміненого скануючим НІЛВ лазерного приладу "Медик 2К".

Найкращі результати антимікробної активності виявив хлорид тіазолохіназолінію **2** з мінімальною інгібуючою концентрацією в контролі (без опромінення) 62.5 мг/мл, а найменшу активність — хлорид тіазолохіназолінію **3** (МІК 250 мг/мл), тобто природа халькогену зменшує активність до *S. aureus*. Опромінення інокуляту *S. aureus* НІЛВ приладами "ЛІКА-терапевт" та "Медик 2К" МІК та МБК досліджуваних хлоридів **2, 3** залишилися незмінними. Слід відмітити, що опромінення інокуляту *S. aureus* призводило до підвищення його чутливості до ангулярних галогено- та халькогеновмісних похідних тіазолохіназоліну, і відповідно зменшення мінімальної інгібуючої та мінімальної бактерицидної концентрації [26].

Висновки

Таким чином, в результаті проведеного дослідження вперше одержано хлорид 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -селаніл) метил)-5-оксо-8-(трифторометил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію. Виявлено високу активність хлориду 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -теланіл)метил)-5-оксо-8-(трифторометил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію щодо *S. aureus* (МІК та МБК = 62.5 мг/мл). Встановлено, що заміна атома телуру на атом селену в досліджуваних сполуках зменшує активність до штаму *S. aureus*. Відмічено відсутність впливу НІЛВ на біологічну активність на чутливість досліджуваного штаму *S. aureus* до хлоридів тіазоло[2,3-*b*]хіназолінію.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили з використанням приладу Elementar Vario MICRO. 3-Аліл-2,3-дигідро-2-тіоксо-7-(трифторометил)хіназолін-4(1*H*)-он **1** та хлорид 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -теланіл)метил)-5-оксо-8-(трифторо метил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію **2** одержано за методикою [27].

Методика одержання хлориду 2,3-дигідро-2-((трихлоро- λ^4 -селаніл)метил)-5-оксо-8-(трифторометил)-5*H*-тіазоло[2,3-*b*]хіназолін-10-ію **3**

У розчині концентрованої хлоридної кислоти (0.0012 моль) розчиняли діоксид селену (0.002 моль). До цього розчину

додавали сухий хлороформ (10 мл). Потім отриманий розчин електрофільного реагенту додавали по краплях при інтенсивному перемішуванні до розчину тіону **1** (0.002 моль) в сухому хлороформі при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішують протягом 12 годин. Отриманий осад помаранчевого кольору відфільтровували і промивали сухим хлороформом.

Вихід 63%; Тпл 124–1250С. ^1H ЯМР (400 МГц): δ (м.ч.) 8.28 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.76 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 4.56 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H), 4.45 (м, 2H), 3.96 (м, 2H),. Вираховано, % $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_4\text{F}_3\text{N}_2\text{OSSe}$: С, 28.43; Н, 1.79; N, 5.52; S, 6.32. Знайдено, %: С, 28.37; Н, 1.70; N, 5.45; S, 6.23.

Методика протимікробної активності з використанням низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ)

Staphylococcus aureus виділено від пацієнта з хронічним генералізованим пародонтитом. Ідентифікацію виділеного штаму проводили з використанням тест-систему STAPHYtest 16 (Erba Lachema).

Для вивчення антимікробної активності досліджуваних хлоридів скринінговим методом готували стандартизовану суспензію мікроорганізмів (16-24-годинну агарову культуру, доведена до стандарту щільності за Мак-Фарландом 0,5 у бульйоні Мюллера-Хінтона і розведена в 100 разів стерильним бульйоном), яку вносили в пробірки Емпендорфа з дослідженими хлоридами. Співвідношення об'ємів речовин та мікробного інокуляту становило 1:1 (по 0,1 мл). Початкове розведення хімічних речовин становило 1000 мкг/мл, а після розведення бактеріальною суспензією – 500 мкг/мл. Після цього пробірки інкубували в термостаті при 37 °С протягом 24 годин. Ріст мікроорганізмів визначали візуально (помутніння середовища) та шляхом пересіву вмісту пробірок Емпендорфа на чашки Петрі з твердим поживним середовищем (м'ясопептонний агар). Відсутність росту свідчала про антимікробну активність досліджуваних речовин.

Для кількісного дослідження антимікробної активності використовували метод серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Серію розведень хімічних речовин у бульйоні Мюллера-

Хінтона готували за наступною схемою. У кожен пробірку Епендорфа додавали 0,1 мл стерильного бульйону. Далі в першу пробірку додавали 0,1 мл відповідного хлориду **2**, **3**, ретельно перемішували, а 0,1 мл переносили в наступну. Вміст другої пробірки також ретельно перемішували і 0,1 мл переносили в наступну пробірку Епендорфа. Кількість таких пробірок складала 5, і таким чином отримано серію дворазових розведень досліджуваних хлоридів **2**, **3** від 500 до 31.25 мкг/мл. В пробірку додавали стандартизований посівний матеріал (аналогічно до скринінгового методу) досліджуваного штаму патогену *S. aureus* і культивували в термостаті при 37 °С протягом доби, що дозволило отримати кінцеві розведення досліджуваних сполук 250-15.625 мкг/мл. Ріст мікроорганізмів визначали аналогічно до скринінгового методу. Для кожного досліджуваного хлориду використовували 2 контрольні пробірки — позитивний контроль, що містив 0,1 мл стерильного бульйону з 0,1 мл стандартизованого посівного матеріалу, та негативний контроль з 0,1 мл стерильного бульйону та 0,1 мл відповідного хлориду.

Для вивчення впливу низько-інтенсивного лазерного випромінювання на чутливість *S. aureus* до досліджуваних хлоридів опромінювали стандартизований посівний матеріал перед внесенням у пробірку. Джерелами НІЛВ слугували прилади "ЛІКА-Терапевт" та "Медик-2К".

Опромінення посівного матеріалу низько-інтенсивного лазерного випромінювання лазера приладу "ЛІКА-терапевт" проводили в пробірці Епендорфа. Опромінення НІЛВ лазера приладу "Медик 2К" проводили в стерильних чашках Петрі діаметром 50 мм з відстані 50 см, фігура сканування - "коло, що сходиться в точку". В усіх випадках використовували безперервне випромінювання з густиною потужності 50 мВт/см². Тривалість експозиції становила 300 секунд, об'єм посівного матеріалу становив 1 мл. Довжина хвилі червоного спектру становить 660 нм.

Список використаних джерел

1. MacLean R. C., San Millan A. The evolution of antibiotic resistance. *Science*. 2019, 365 (6458), 1082–1083. Doi: 10.1126/science.aax3879.
2. Cella E., Giovanetti M., Benedetti F., Scarpa F., Johnston C., Borsetti A., Ceccarelli G., Azarian T., Zella D., Ciccozzi M. Joining Forces against Antibiotic Resistance: The One Health Solution. *Pathogens*. 2023, 12 (9), 1074. Doi: 10.3390/pathogens12091074.
3. Loban' G., Faustova M., Dobrovolska O., Tkachenko P. War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Irish J. Med. Sci.* 2023, 192, 2905–2907. Doi: 10.1007/s11845-023-03401-x.
4. Gattu R., Ramesh, S.S., Ramesh, S. Role of small molecules and nanoparticles in effective inhibition of microbial biofilms: A ray of hope in combating microbial resistance. *Microb. Pathog.* 2024, 188, 106543. Doi: 10.1016/j.micpath.2024.106543.
5. Church N. A., McKillip J. L. Antibiotic resistance crisis: challenges and imperatives. *Biologia*. 2021, 76, 1535–1550. Doi: 10.1007/s11756-021-00697-x.
6. Hernando-Amado S., Coque T. M., Baquero F., Martínez J. L. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat. Microbiol.* 2019, 4(9), 1432–1442. Doi: 10.1038/s41564-019-0503-9.
7. Zhang Z., Zhang Q., Wang T., Xu N., Lu T., Hong W., Penuelas J., Gillings M., Wang M., Gao W., Qian H. Assessment of global health risk of antibiotic resistance genes. *Nat. Commun.* 2022, 13, 1553. Doi: 10.1038/s41467-022-29283-8.
8. Otto M. *Staphylococcus aureus* toxins. *Curr. Opin. Microbiol.* 2014, 17, 32–37. Doi: 10.1016/j.mib.2013.11.004.
9. Oliveira D., Borges A., Simões M. *Staphylococcus aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins*. 2018, 10 (6), 252. Doi: 10.3390/toxins10060252.
10. Penesyan A., Gillings M., Paulsen I.T. Antibiotic discovery: Combatting bacterial resistance in cells and in biofilm communities. *Molecules*. 2015, 20, 5286–5298. Doi: 10.3390/molecules20045286.
11. Foster T. J. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017, 41 (3), 430–449. Doi: 10.1093/femsre/fux007.
12. Watabe N., Subsomwong P., Yamane K., Asano K., Nakane A. Polygonum tinctorium extract suppresses the virulence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by disrupting its extracellular vesicles. *J. Ethnopharmacol.* 2025, 337, 118933. Doi: 10.1016/j.jep.2024.118933.
13. Lee A., de Lencastre H., Garau J, Kluytmans J., Malhotra-Kumar S., Peschel A., Harbarth S.. Methicillin-resistant. *Staphylococcus aureus*. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018, 4, 18033. Doi: 10.1038/nrdp.2018.33.

14. Turner N. A., Sharma-Kuinkel B. K., Maskarinec S. A., Eichenberger E. M., Shah P. P., Carugati M., Holland T. L., Fowler Jr V. G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019, 17, 203–218. Doi: 10.1038/s41579-018-0147-4.
15. Cong Y., Yang S., Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *J. Adv. Res.* 2020, 21, 169–176. Doi: 10.1016/j.jare.2019.10.005.
16. Dunai A., Spohn R., Farkas Z. Lázár V., Györkei Á., Apjok G., Boross G., Szappanos B., Grézal G., Faragó A., Bodai L., Papp B. Rapid decline of bacterial drug-resistance in an antibiotic-free environment through phenotypic reversion. *eLife.* 2019, 8, e47088. Doi: 10.7554/eLife.47088.
17. Lessa F. C., Sievert D. M. Antibiotic Resistance: A Global Problem and the Need to Do More. *Clin. Infect. Dis.* 2023, 77 (Supplement 1), S1–S3. Doi: 10.1086/653518.
18. Kumar M., Sarma D.K., Shubham S., Kumawat M., Verma V., Nina P.B., Devraj J. P., Kumar S., Singh B. Tiwari R.R. Futuristic Non-antibiotic Therapies to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Front. Microbiol.* 2021, 12, 609459. Doi: 10.3389/fmicb.2021.609459.
19. Pantyo V.V., Koval G.M., Danko E.M., Pantyo V.I. Complex impact of polarized and non-polarized low intense light and methylene blue on growth rate of some opportunistic microorganisms. *Regul. Mech. Biosyst.* 2020, 11(4), 520–523. Doi: 10.15421/022079.
20. Xu M., Wu P., Shen F., Ji J., Rakesh K.P. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development. *Bioorg. Chem.* 2019, 91, 103133. Doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103133.
21. Slivka M., Fizer M., Mariychuk R., Ostafin M., Moyzesh O., Koval G., Holovko-Kamoshenkova O., Rusyn I., Lendel V. Synthesis and Antimicrobial Activity of Functional Derivatives of thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles. *Lett. Drug. Des. Discov.* 2022, 19, 791–799. Doi: 10.2174/1570180819666220110145659
22. Kut D., Kut M., Komarovska-Porokhnyavets O., Kurka M., Onysko M., Lubenets V. Antimicrobial Activity of Halogen- and Chalcogen-Functionalized Thiazoloquinazolines. *Lett. Drug. Des. Discov.* 2024, 21, 2490–2496. Doi: 10.2174/1570180820666230726160348.
23. Khalkhal E., Razzaghi M., Rostami-Nejad M., Rezaei-Tavirani M., Beigvand H.H., Tavirani M.R. Evaluation of laser effects on the human body after laser therapy. *J. Lasers. Med. Sc.* 2020, 11(1), 91–97. Doi: 10.15171/jlms.2020.15.
24. Barbieri J.S., Spaccarelli N., Margolis D.J., James W.D. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019, 80(2), 538–549. Doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.055.
25. Pantyo V.V., Koval G.M., Pantyo V.I., Danko E.M., Gulyar S.A. Influence of led radiation on the *Staphylococcus aureus* sensitivity to antibiotics. *Photobiology and photomedicine.* 2019, (26), 50–55. Doi: 10.26565/2076-0612-2019-26-07.
26. Pantyo V.V., Haleha O.V., Kut D.Z., Kut M.M., Onysko M.Y., Danko E.M., Koval G.M., Pantyo V.I., Haza K.V., Bulyna T.B. The effect of low-intensity laser radiation on the sensitivity of *Staphylococcus aureus* to some halogen-containing azaheterocycles. *Regul. Mech. Biosyst.* 2024, 15 (2), 230–234. Doi: 10.15421/022434.
27. Kut D.Zh., Kut M.M., Ostapchuk E.M., Onysko M.Yu., Onys'ko P.P., Lendel V.G. Versatile synthesis of 2-functionalized dihydrothiazolo[2,3-b]quinazolines through regioselective electrophilic intramolecular heterocyclization of 3-alkenyl-2-thioxoquinazolin-4-ones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2024, Doi: 10.1080/10426507.2024.2416210.

Стаття надійшла до редакції: 30.10.2024

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF LINEAR CHALCOGEN-FUNCTIONALIZED DERIVATIVES OF THIAZOLO[2,3-*b*]QUINAZOLINIUM

Kut D.Zh., Kut M., Onysko M., Pantyo V.V., Danko E.M., Koval G.M.

Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine
e-mail: diana.kut@uzhnu.edu.ua

The study examines the antimicrobial activity of linear chalcogen-functionalized derivatives in the thiazoloquinazoline series against the pathogen *Staphylococcus aureus* and investigates the

influence of low-intensity laser radiation on the sensitivity of thiazolo[2,3-*b*]quinazoline chlorides. The research involved synthesizing the investigated thiazolo[2,3-*b*]quinazoline chlorides via chalcogen-induced cyclization. For the first time, 2,3-dihydro-2-((trichloro- λ^4 -selanyl)methyl)-5-oxo-8-(trifluoromethyl)-5*H*-thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-10-ium chloride was obtained, and its structure was confirmed using advanced spectral methods (^1H NMR and IR spectroscopy).

Based on experimental microbiological data, it was determined that 2,3-dihydro-2-((trichloro- λ^4 -tellanyl)methyl)-5-oxo-8-(trifluoromethyl)-5*H*-thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-10-ium chloride showed lower minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations (62.5 mg/mL) compared to its selenium analog, with MIC and MBC values of 250 mg/mL. The nature of the chalcogen significantly affects the antimicrobial activity of the base thiazolo[2,3-*b*]quinazoline against *Staphylococcus aureus*. The application of low-intensity red-spectrum laser radiation does not enhance the activity of the quinazolines studied.

Keywords: 3-allyl-2-thioxo-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(3*H*)-one; chalcogen tetrahalides; 2,3-dihydro-2-((trichloro- λ^4 -chalcogenyl)methyl)-5-oxo-8-(trifluoromethyl)-5*H*-thiazolo[2,3-*b*]quinazolin-10-ium chloride; chalcogen-organic compounds; antimicrobial activity; *Staphylococcus aureus*.

Referenses

1. MacLean R. C., San Millan A. The evolution of antibiotic resistance. *Science*. 2019, 365(6458), 1082–1083. Doi: 10.1126/science.aax3879.
2. Cella E., Giovanetti M., Benedetti F., Scarpa F., Johnston C., Borsetti A., Ceccarelli G., Azarian T., Zella D., Ciccozzi M. Joining Forces against Antibiotic Resistance: The One Health Solution. *Pathogens*. 2023, 12 (9), 1074. Doi: 10.3390/pathogens12091074.
3. Loban' G., Faustova M., Dobrovolska O., Tkachenko P. War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Irish J. Med. Sci.* 2023, 192, 2905–2907. Doi: 10.1007/s11845-023-03401-x.
4. Gattu R., Ramesh, S.S., Ramesh, S. Role of small molecules and nanoparticles in effective inhibition of microbial biofilms: A ray of hope in combating microbial resistance. *Microb. Pathog.* 2024, 188, 106543. Doi: 10.1016/j.micpath.2024.106543.
5. Church N. A., McKillip J. L. Antibiotic resistance crisis: challenges and imperatives. *Biologia*. 2021, 76, 1535–1550. Doi: 10.1007/s11756-021-00697-x.
6. Hernando-Amado S., Coque T. M., Baquero F., Martínez J. L. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat. Microbiol.* 2019, 4(9), 1432–1442. Doi: 10.1038/s41564-019-0503-9.
7. Zhang Z., Zhang Q., Wang T., Xu N., Lu T., Hong W., Penuelas J., Gillings M., Wang M., Gao W., Qian H. Assessment of global health risk of antibiotic resistance genes. *Nat. Commun.* 2022, 13, 1553. Doi: 10.1038/s41467-022-29283-8.
8. Otto M. *Staphylococcus aureus* toxins. *Curr. Opin. Microbiol.* 2014, 17, 32–37. Doi: 10.1016/j.mib.2013.11.004.
9. Oliveira D., Borges A., Simões M. *Staphylococcus aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins*. 2018, 10 (6), 252. Doi: 10.3390/toxins10060252.
10. Penesyan A., Gillings M., Paulsen I.T. Antibiotic discovery: Combatting bacterial resistance in cells and in biofilm communities. *Molecules*. 2015, 20, 5286–5298. Doi: 10.3390/molecules20045286.
11. Foster T. J. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017, 41(3), 430–449. Doi: 10.1093/femsre/fux007.
12. Watabe N., Subsomwong P., Yamane K., Asano K., Nakane A. Polygonum tinctorium extract suppresses the virulence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by disrupting its extracellular vesicles. *J. Ethnopharmacol.* 2025, 337, 118933. Doi: 10.1016/j.jep.2024.118933.
13. Lee A., de Lencastre H., Garau J, Kluytmans J., Malhotra-Kumar S., Peschel A., Harbarth S.. Methicillin-resistant. *Staphylococcus aureus*. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018, 4, 18033. Doi: 10.1038/nrdp.2018.33.
14. Turner N. A., Sharma-Kuinkel B. K., Maskarinec S. A., Eichenberger E. M., Shah P. P., Carugati M., Holland T. L., Fowler Jr V. G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019, 17, 203–218. Doi: 10.1038/s41579-018-0147-4.
15. Cong Y., Yang S., Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *J. Adv. Res.* 2020, 21, 169–176. Doi: 10.1016/j.jare.2019.10.005.

16. Dunai A., Spohn R., Farkas Z. Lázár V., Györkei Á., Apjok G., Boross G., Szappanos B., Grézal G., Faragó A., Bodai L., Papp B. Rapid decline of bacterial drug-resistance in an antibiotic-free environment through phenotypic reversion. *eLife*. 2019, 8, e47088. Doi: 10.7554/eLife.47088.
17. Lessa F. C., Sievert D. M. Antibiotic Resistance: A Global Problem and the Need to Do More. *Clin. Infect. Dis.* 2023, 77(Supplement 1), S1–S3. Doi: 10.1086/653518.
18. Kumar M., Sarma D.K., Shubham S., Kumawat M., Verma V., Nina P.B., Devraj J. P., Kumar S., Singh B. Tiwari R.R. Futuristic Non-antibiotic Therapies to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Front. Microbiol.* 2021, 12, 609459. Doi: 10.3389/fmicb.2021.609459.
19. Pantyo V.V., Koval G.M., Danko E.M., Pantyo V.I. Complex impact of polarized and non-polarized low intense light and methylene blue on growth rate of some opportunistic microorganisms. *Regul. Mech. Biosyst.* 2020, 11(4), 520–523. Doi: 10.15421/022079.
20. Xu M., Wu P., Shen F., Ji J., Rakesh K.P. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development. *Bioorg. Chem.* 2019, 91, 103133. Doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103133.
21. Slivka M., Fizer M., Mariychuk R., Ostafin M., Moyzesh O., Koval G., Holovko-Kamoshenkova O., Rusyn I., Lendel V. Synthesis and Antimicrobial Activity of Functional Derivatives of thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles. *Lett. Drug. Des. Discov.* 2022, 19, 791–799. Doi: 10.2174/1570180819666220110145659.
22. Kut D., Kut M., Komarovska-Porokhnyavets O., Kurka M., Onysko M., Lubenets V. Antimicrobial Activity of Halogen- and Chalcogen-Functionalized Thiazoloquinazolines. *Lett. Drug. Des. Discov.* 2024, 21, 2490–2496. Doi: 10.2174/1570180820666230726160348.
23. Khalkhal E., Razzaghi M., Rostami-Nejad M., Rezaei-Tavirani M., Beigvand H.H., Tavirani M.R. Evaluation of laser effects on the human body after laser therapy. *J. Lasers. Med. Sc.* 2020, 11(1), 91–97. Doi: 10.15171/jlms.2020.15.
24. Barbieri J.S., Spaccarelli N., Margolis D.J., James W.D. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019, 80(2), 538–549. Doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.055.
25. Pantyo V.V., Koval G.M., Pantyo V.I., Danko E.M., Gulyar S.A. Influence of led radiation on the *Staphylococcus aureus* sensitivity to antibiotics. *Photobiology and photomedicine.* 2019, (26), 50–55. Doi: 10.26565/2076-0612-2019-26-07.
26. Pantyo V.V., Haleha O.V., Kut D.Z., Kut M.M., Onysko M.Y., Danko E.M., Koval G.M., Pantyo V.I., Haza K.V., Bulyna T.B. The effect of low-intensity laser radiation on the sensitivity of *Staphylococcus aureus* to some halogen-containing azaheterocycles. *Regul. Mech. Biosyst.* 2024, 15 (2), 230–234. Doi: 10.15421/022434.
27. Kut D.Zh., Kut M.M., Ostapchuk E.M., Onysko M.Yu., Onys'ko P.P., Lendel V.G. Versatile synthesis of 2-functionalized dihydrothiazolo[2,3-*b*]quinazolines through regioselective electrophilic intramolecular heterocyclization of 3-alkenyl-2-thioxoquinazolin-4-ones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2024, Doi: 10.1080/10426507.2024.2416210.