



## **Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 19026 – Конкурсна сесия 2019:**

**„Определяне на антимикробна активност на новосинтезирани нитроимидазолони производни с потенциално приложение в трансплантационната медицина“**

**Ръководител: Доц. Светлана Фоткова Георгиева, дф**

През последните години резистентността на медицински значимите микроорганизми към антимикробни средства се превърна в един от най-сериозните проблеми за медицината и общественото здравеопазване. Все повече започва да се говори за глобална заплаха и риск за живота на милиони пациенти.

Инфекциите са една от основните причини за отстраняване на импланти, макар и след отлично извършена инвазивна процедура. Проблемът “резистентност” засяга конкретния пациент и е причина за неуспехите в терапията, отхвърляне на имплант, удължаване на хоспитализацията и дори в някои случаи – фатален край. Появата на нови типове резистентност към клинично важни антибиотици в последните няколко години още повече затруднява борбата с причинителите на инфекциозни заболявания.

Съвременни данни сочат, че при запазване на настоящите темпове на нарастване, през 2050 г. е възможно броят на жертвите от инфекции с резистентни микроорганизми да достигне 10000000 годишно – повече, отколкото са жертвите на неоплазиите в световен мащаб.

Това налага търсенето на нови биологично активни съединения, които да притежават по-мощна антибактериална активност и по-широк спектър на действие. В повечето случаи учените се базират на добре познати съединения с доказан терапевтичен потенциал. Те целево модифицират молекулите като заменят, премахват или добавят допълнителни радикали, за да получат желани нови биологични ефекти.

Синтезът и охарактеризирането на нови биологично активни вещества с потенциален антиинфекциозен и антитуморен ефект заема централно място в съвременната медицина. Непрекъснато се търсят начини за получаване на нискотоксични средства с нови механизми на действие.

Настоящият проект “Определяне на антимикробна активност на новосинтезирани нитроимидазолони производни с потенциално приложение в трансплантационната медицина” е продължение на проект от конкурсна сесия Фонд наука- 2018 г. ”Синтез и охарактеризиране на нови нитроимидазолони производни с

потенциален биологичен ефект. Получени са нови имидазол тиоалканови и алканови киселини като етап от синтеза на нови нитроимидазолови производни.

Основната работна хипотеза на проекта е, че новосинтезираните нитроимидазолови производни ще демонстрират антимикробна активност с разширен спектър на действие спрямо контролни, прилагани в терапевтичната практика нитроимидазоли. Предвижда се в рамките на дейността по проекта да се определи и анализира ефективността на новополучените съединения към анаеробни и факултативно анаеробни бактериални щамове и гъбички.

Целта на научния проект е да се изследва микробната чувствителност към нови нитроимидазоли с потенциална инхибираща активност върху микробния растеж на анаеробни и факултативно анаеробни бактериални щамове и гъбички.

Научният принос на проекта се изразява в актуалността на темата, свързана с модифициране на основната химична структура на нитроимидазолите, синтеза и анализа на нови нитроимидазолови производни, определяне на техния антимикробен спектър на действие като нови лекарствени молекули с потенциален ефект при лечение на пациенти с онкологични и инфекциозни заболявания.

Очакваните резултати от научния проект са свързани със създаването на нови потенциални лекарствени съединения и определянето на биологичната им активност. Очаква се новосинтезираните нитроимидазоли да проявяват по-широк спектър на антимикробна активност спрямо приложими в терапевтичната практика нитроимидазоли. Това би довело до бъдещи изследвания на биологичното действие на новите съединения, свързани с профила на безопасност, определяне на фармакологичните им ефекти и потенциал на приложение в терапията на социално-значими заболявания, включително и в трансплантационната медицина.

#### Постигнати резултати:

Определена е антимикробната чувствителност на новосинтезирани амидни производни на Метронидазол, МТ1, МТ2 и МТ3 спрямо патогенните щамове на *E. coli*, *St. aureus*, *B. subtilis* гъбичния щам *C. albicans*, клинични изолати съответно от урина, носен секрет, фецес и раневи секрет, както и спрямо референтния бактериален щам *V. fragilis* ATCC25285.

Заложени са 6 различни концентрации от изследваните съединения в интервала от 6,25-200 µg/ml. Съединенията са изследвани посредством дифузионни методи: дисково-дифузионен метод на Кърби-Бауйер (със стерилни 8 мм дискове) и „cup plate“ техника на Мюлер Хинтон агар. Изборът на подходящи разтворители е подбран според разтворимостта на новите съединения. А именно: NaCl 0,9%, Фосфатен буфер с pH 7,2, метанол и етанол. Наблюдавана бе слаба антимикробна активност на проби в метанолен и етанолен разтвор срещу *S. aureus* и *C. albicans*. Зоната на инхибиране за проби с

концентрация 100 µg/ml срещу *S. aureus* е 12 mm и 14 mm срещу *C. albicans* за MT2 и 12 mm срещу и 13 mm срещу *C. albicans* за MT3. За проби с концентрация 200 µg/ml, зоната на инхибиране срещу *S. aureus* е 13 mm, 14 mm срещу *C. albicans* за MT2, съответно 12 mm срещу *S. aureus* и 14 mm срещу *C. albicans* за MT3. За всяка проба в NaCl 0,9% и фосфатен буфер не е установена антимикробна активност повече от контролите. Тестваните производни не показват антибактериална активност срещу щамове *E. coli* и *B. subtilis*.

Общо пет различни концентрации (2-100 µg/ml) на двете новосинтезирани производни на метронидазол (MT2 и MT3) бяха тествани чрез дифузионни методи и методи за минимална инхибиторна концентрация (MIC). Използвани са следните разтворители: NaCl 0,9% и метанол. Получените данни показват, че при три от концентрациите на MT2 – 25, 50 и 100 µg/ml се откриват зони на инхибиране – съответно 9,7 mm, 11 mm и 11,4 mm. В MT3 също се наблюдават зони на инхибиране, но диаметърът им е твърде малък и следователно антимикробната ефективност в агар. Наблюдавахме антимикробна активност в проби както в метанолен, така и в разтворите на 0,9% натриев хлорид срещу *B. fragilis*. MIC за разтвор на натриев хлорид на MT2 е 25 µg/ml, а за MT3 е 100 µg/ml. MIC в метанолните разтвори е както следва: Метронидазол - 25 µg/ml, MT2 – 2 µg/ml, MT3 – 2 µg/ml.

Можем да се заключи, че въвеждането на amidна група в структурата на производните на метронидазол води до по-силна антимикробна активност спрямо тествани клинични изолати и референтен щам в сравнение с метронидазол.