

<https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-2-329-342>
УДК 546.92

Обзорная статья
<http://fptt.ru/>

Исследование антимикробной активности моноядерных и биядерных нитритных комплексов платины (II) и платины (IV)

О. В. Салищева*^{ORCID}, А. Ю. Просеков^{ORCID}, В. Ф. Долганюк^{ORCID}



Дата поступления в редакцию: 13.04.2020
Дата принятия в печать: 29.05.2020

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6

*e-mail: Salishcheva_OV@mail.ru



© О. В. Салищева, А. Ю. Просеков, В. Ф. Долганюк, 2020

Аннотация.

Введение. Эволюционируя, патогенные микроорганизмы включают новые механизмы защиты против антибиотиков, вынуждая вести поиск новых антимикробных средств. Формы на основе комплексов, по сравнению со свободными лигандами, проявляют синергетический антимикробный эффект. Рассмотрены современные направления по созданию антимикробных систем. Цель работы – скрининг антимикробных свойств нитритных комплексов платины.

Объекты и методы исследования. Антимикробную активность оценивали для пяти синтезированных комплексов платины (II) и платины (IV), моноядерных и биядерных, содержащих концевые и мостиковые нитритные лиганды, в отношении тест-культур *Bacillus subtilis* и *Aspergillus niger* с использованием диск-диффузионного метода и макрометода серийных разведений.

Результаты и их обсуждение. Все исследуемые комплексы обладают способностью ингибировать метаболический рост микроорганизмов в разной степени, зависящей от состава, строения, термодинамической устойчивости комплекса, числа и заряда координационных центров, степени окисления платины. Более выраженная активность проявилась против *Aspergillus niger*. Комплекс-неэлектролит Pt²⁺, содержащий концевые и мостиковые NO₂⁻-лиганды, проявляет меньшую активность, чем катионный комплекс Pt²⁺, содержащий только мостиковые NO₂⁻-лиганды. Самой высокой антибактериальной активностью обладает биядерный комплекс Pt^{IV}-Pt^{II}[(NH₃)₂(NO₂)₂Pt^{IV}(μ-NO₂)₂Pt^{II}(NH₃)₂](NO₃)₂. МИК составила > 125 мкм.

Выводы. Полиядерные комплексы содержат два или более платиновых центра, способны ковалентно связываться с ДНК, образовывать совершенно иной вид аддуктов ДНК, по сравнению с моноядерными комплексами, формировать сшивки между цепями с фиксацией на различных участках. Октаэдрические комплексы платины, по сравнению с плоскоквадратными, способны действовать как пролекарства, восстанавливаясь внутри или вне бактериальной клетки. Дальнейшие исследования будут нацелены на композиционные смеси комплексов с известными антимикробными агентами, и в отношении других штаммов бактерий.

Ключевые слова. Антимикробная активность, платина, лиганды, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger*

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-2694.2020.4).

Для цитирования: Салищева, О. В. Исследование антимикробной активности моноядерных и биядерных нитритных комплексов платины (II) и платины (IV) / О. В. Салищева, А. Ю. Просеков, В. Ф. Долганюк // Техника и технология пищевых производств. – 2020. – Т. 50, № 2. – С. 329–342. DOI: <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-2-329-342>.

Review article

Available online at <http://fptt.ru/eng>

Antimicrobial Activity of Mononuclear and Bionuclear Nitrite Complexes of Platinum (II) and Platinum (IV)

O.V. Salishcheva*^{ORCID}, A.Yu. Prosekov^{ORCID}, V.F. Dolganyuk^{ORCID}

Received: April 13, 2020
Accepted: May 29, 2020

Kemerovo State University,
6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russia

*e-mail: Salishcheva_OV@mail.ru



© O.V. Salishcheva, A.Yu. Prosekov, V.F. Dolganyuk, 2020

Abstract.

Introduction. Pathogens keep evolving and develop resistance to antimicrobial drugs. As a result, science is constantly searching for new antimicrobial agents. Their complex forms based on organic and inorganic ligands exhibit a stronger synergistic antimicrobial effect, if compared to free ligands. The Scopus database contains 73 thousand scientific articles about antimicrobial activity descriptors published during the last five years. This selection includes ten thousand reviews and three thousand publications that feature the antimicrobial activity of platinum complexes. The research objective was to screen the antimicrobial properties of platinum nitrite complexes. The present paper highlights some of the current domestic and foreign trends in this field of research: the biochemical synthesis of peptides as metabolites of bacteria; the development of anti-biofilm agents that act on the protective systems of pathogens; the creation of antimicrobial nanosystems; the synthesis of antimicrobial surfactants; the synthesis and study of the antimicrobial activity of platinum complexes, etc. The authors also give a brief description of the mechanisms of antibacterial action.

Study objects and methods. Five previously synthesized complexes of platinum (II) and platinum (IV), both mononuclear and binuclear, were tested for antimicrobial activity. The platinum complexes contained terminal and bridged nitrite ligands. The test cultures included *Bacillus subtilis* and *Aspergillus niger*. The experiment involved the disk-diffusion method and the macro method of serial dilutions.

Results and discussion. All the complexes inhibited the metabolic growth of microorganisms to various degrees. The results depended on the composition and structure of the complex, the number and charge of the coordination centers, the degree of platinum oxidation, and the thermodynamic stability and lability of ligand bonds with the complexing agent. The response to *Aspergillus niger* proved more pronounced. The Pt⁺² nonelectrolyte complex containing both terminal and bridged nitrite ligands was less active than the Pt⁺² cationic complex, which contained only bridged NO₂⁻ ligands. The highest antibacterial activity belonged to the binuclear complex of Pt^{IV}-Pt^{II} [(NH₃)₂(NO₂)₂Pt^{IV}(μ-NO₂)₂Pt^{II}(NH₃)₂](NO₃)₂ in relation to *Bacillus subtilis* B4647 and *Aspergillus niger*. The minimum inhibitory concentration (MIC) was > 125 μmol.

Conclusion. The complexing resulted in a synergistic effect between the ligand and the complexing substance. The poly-core complexes contain two or more linked platinum centers that can covalently bind to DNA. They form a completely different type of DNA adducts compared to mononuclear complexes, as well as cross-links between DNA chains with fixation on different parts. The octahedral platinum complexes are kinetic and thermodynamically inert. Unlike similar squamous complexes, they proved to be able to act as prodrugs, recovering inside or outside the bacterial cell. The antimicrobial activity of the mixed-valence Pt^{IV}-Pt^{II} binuclear complex [(NH₃)₂(NO₂)₂Pt^{IV}(μ-NO₂)₂Pt^{II}(NH₃)₂](NO₃)₂ produced inhibitory effect comparable to the existing antimicrobial drugs. A further research will focus on composite mixtures of platinum complexes with other existing antimicrobial agents, as well as on other bacterial strains.

Keywords. Antimicrobial activity, platinum, ligands, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger*

Funding. The research received financial support from a Grant of the President of the Russian Federation for State Support of Leading Scientific Schools of the Russian Federation, Grant No. NSh-2694.2020.4.

For citation: Salishcheva OV, Prosekov AYu, Dolganyuk VF. Antimicrobial Activity of Mononuclear and Binuclear Nitrite Complexes of Platinum (II) and Platinum (IV). Food Processing: Techniques and Technology. 2020;50(2):329–342. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2020-2-329-342>.

Введение

Во время бушующей эпидемии остро встает вопрос быстрого поиска высокоэффективных антибактериальных препаратов. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы высоко адаптированы к изменению внешних условий и быстро приобретают резистентность к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и прочим противомикробным препаратам. Это ведет к непредсказуемости исходов осложнений у человека и живых организмов при лечении и профилактике заболеваний.

Антибактериальные вещества, противовоспалительные терапевтические агенты, противовирусные препараты, антибиотики, антисептики, антиоксиданты, бактериофаги, консерванты, дезинфектанты – без них невозможно представить жизнь человека. Колоссальное количество исследований посвящено этой теме. По дескрипторам *Antimicrobial activity* за последние пять лет в БД Scopus найдено 73 тыс научных статей, из которых 10 тыс – обзорные

статьи, а 3 тыс посвящены исследованию антимикробной активности комплексов платины. Следует отметить несколько современных и перспективных направлений, на которые нацелено внимание исследователей всего мира.

Аналитический обзор

Использование природных стратегий нерибосомального синтеза пептидов. Из различных морских микроорганизмов выделены десятки метаболитов, являющихся полипептидами, которые используют для конкурентной меж- и внутривидовой борьбы экосистем [1]. Изучение типов и структур первичных и вторичных метаболитов, а также механизмов их антибактериального действия выявило огромный потенциал их применения в качестве природных консервантов продуктов, медицинских и ветеринарных терапевтических препаратов или фитосанитарных средств для защиты растений [2]. Следует иметь в виду, что некоторые бактерии (например, *Clostridium botulinum*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Yersinia sp.*) синтезируют

экзотоксины, являющиеся вторичными метаболитами и вызывающие заболевания у человека [3].

Создание аналогов природных защитных молекул, обеспечивающих противостояние макроорганизма патогенным бактериям, т. е. аналогов антимикробных пептидов системы врожденного иммунитета [4].

Бактериоцины, обладающие антимикробными свойствами, за счет широкого спектра антагонистической активности могут представлять альтернативу антибиотикам [5].

Механизмы действия бактериоцинов против бактериальных клеток разнообразны. Один из механизмов – это образование каналов в цитоплазматической мембране, что нарушает мембранный потенциал клетки и все биохимические процессы. Бактериоцины вызывают нуклеазную деградацию нуклеиновых кислот клетки, а также, помимо разрушения клеточной ДНК, вызывают полное ингибирование липидного синтеза бактерий. Другой механизм связан с нарушением белкового синтеза клетки, что происходит за счет специфического расщепления рибосомальной 16S РНК, нарушение синтеза тРНК и клеточных ферментов. Антимикробные свойства проявляют штаммы микроорганизмов, выделенных из различного растительного и животного сырья. Известно об антимикробной активности штаммов *Bacillus safensis*, *Bacillus endopheticus*, *Bacillus subtilis* [6]. В работе [7] изучен антимикробный потенциал бактериоцинов молочнокислых бактерий штаммов *Lactobacillus* в отношении некоторых штаммов патогенных микроорганизмов.

Антимикробные пептиды энтерококков – бактериоцины – являются важной группой защитных факторов, с помощью которых бактерии данного рода обеспечивают колонизационную резистентность биотопов пищеварительного тракта [8].

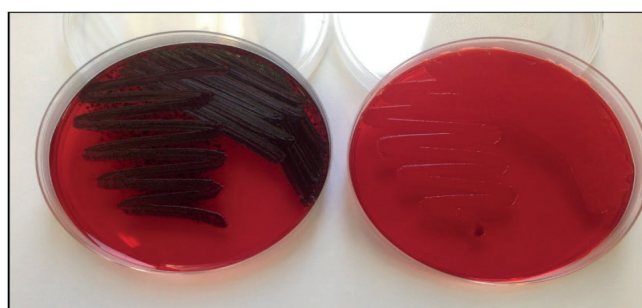
Методом твердофазной экстракции выделены бактериоцины (пептидные фракции массой

1,0–3,0 кДа) из метаболитов *Enterococcus faecium*. Механизм биологического действия пептидов оценивали с использованием ДНК-тропных красителей с последующей регистрацией спектров флуоресценции. Бактерицидное действие энтероцинов направлено на цитоплазматическую мембрану клеток-мишеней с формированием в ней пор, что ведет к выходу внутриклеточного калия, аминокислот и других низкомолекулярных веществ [9].

Анти-био пленочные антимикробные агенты. Новое поколение антимикробных агентов действует как профилактический или терапевтический инструмент для контроля синтеза биопленки, устойчивой к антибиотикам, включая биопленки, образуемые микробами на поверхностях различных медицинских устройств. Свойство мембранной проницаемости агентов делает их эффективными в быстром уничтожении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [10]. Также действуют как против спящих, так и против растущих клеток, независимо от их метаболического состояния. Кроме того, их заряд способствует взаимодействию с отрицательно заряженными бактериальными поверхностями, мешая метаболическим процессам или внутриклеточным мишеням. Это может привести к ингибированию синтеза клеточной стенки, синтеза нуклеиновых кислот и продуцирования белка.

В медицине патогенный эффект микроорганизма *S. aureus* объясняется различными факторами вирулентности, такими как адгезия к клеткам, продуцирование токсинов, ферментов и хемотаксических факторов. Кроме того, *S. aureus* создает биопленки на поверхностях катетеров и имплантированных медицинских устройств (шунты для жидкости, протезы суставов и кардиостимуляторы), в результате чего микроорганизм становится устойчивым к антибиотикам и врожденной защите хозяина [11]. Анти-био пленочные агенты особенно ценны в плане профилактики образования микробных пленок,

Штаммы МРЗС	Колонии на конго-рот-агаре (штамм, синтезирующий слизь)
<i>S. aureus</i> 357426	Темный (+)
<i>S. aureus</i> 355872	Темный (+)
<i>S. aureus</i> 348839	Темный (+)
<i>S. aureus</i> 354432	Красный (-)
<i>S. aureus</i> 350355	Красный (-)
<i>S. aureus</i> 360212	Красный (-)
<i>S. aureus</i> ATCC 43300	Темный (+)



Темные колонии (штамм МРЗС, производящий слизь)

Красные колонии (штамм МРЗС, не производящий слизь)

Рисунок 1. Результаты окрашивания колоний штаммов золотистого стафилококка [12]: образующие черные колонии – штаммы-продуценты биопленки; образующие красные колонии – штаммы, не продуцирующие биопленку

Figure 1. Staining of *Staphylococcus aureus* [12]: black colonies are biofilm producing strains; red colonies are strains that do not produce biofilm

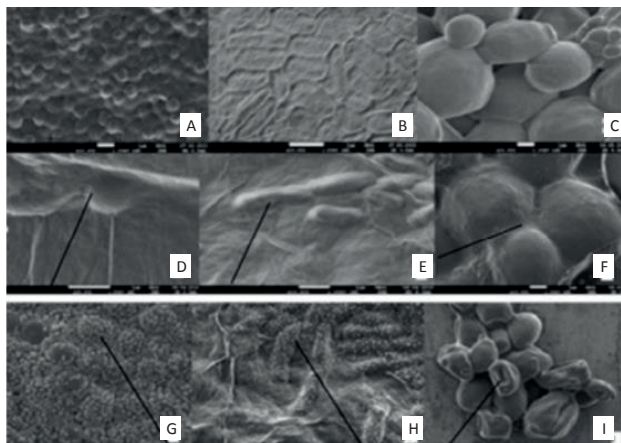


Рисунок 2. Изображения электронного сканирующего микроскопа тестовых-культур *S. aureus* (A), *E. coli* (B), *C. albicans* (C) после инкубации с физиологическим раствором; тестовых-культур *S. aureus* (D), *E. coli* (E), *C. albicans* (F) с оксидом графена (29 мг/мл) выдержка в течение 2 ч и 24 ч; (G), (H), (I) соответственно [14]

Figure 2. Electronic scanning microscope images: test cultures of *S. aureus* (A), *E. coli* (B), *C. albicans* (C) after incubation with saline; test cultures of *S. aureus* (D), *E. coli* (E), *C. albicans* (F) with graphene oxide (29 mg/mL) exposure for 2 h and 24 h; (G), (H), (I), respectively [14]

т. к. убивают планктонные клетки, способные создавать биопленку, подавляют рост клеток, уже присутствовавших в биопленке, и блокируют адгезию к поверхности.

В статье Е. Ciandrini и др. изучен синергетический эффект против биопленок золотистого стафилококка (MRSA) для оценки способности антимикробных пептидов ингибировать образование биопленки (рис. 1) [12]. Исследованы пептиды: Темпорин А, Ситропин 1.1, Гибридный пептид цекропина А-мелиттина [СА (1-7) М (2-9) NH₂], Pal-KGK-NH₂ (с последовательностью пальмитоил-лиз-гли-лиз-NH₂). Для оценки способности продуцировать «слизь» колонии каждого штамма (MRSA) высевали на поверхность чашек с агаром и красителем. Штаммы-продуценты биопленки были идентифицированы как штаммы, образующие черные колонии, а штаммы, не продуцирующие биопленку, как штаммы с красными колониями.

Учитывая, что бактерии в биопленках встроены во внеклеточную матрицу, состоящую из смеси полимерных веществ, комбинация антимикробных пептидов с ферментами, ингибиторами, хелатирующими агентами и дезагрегирующими матрицу агентами приводит к усилению анти-биопленочной активности. Помимо анти-биопленочной активности, антимикробные пептиды имеют ряд преимуществ: эффективность мембранного нацеливания, быстрота бактерицидного действия, низкая иммуногенность, низкие цитотоксичность и риск резистентности [11].

В пищевой промышленности всегда актуально создание антимикробных упаковочных материалов, включая бионаноконпозиции для предотвращения

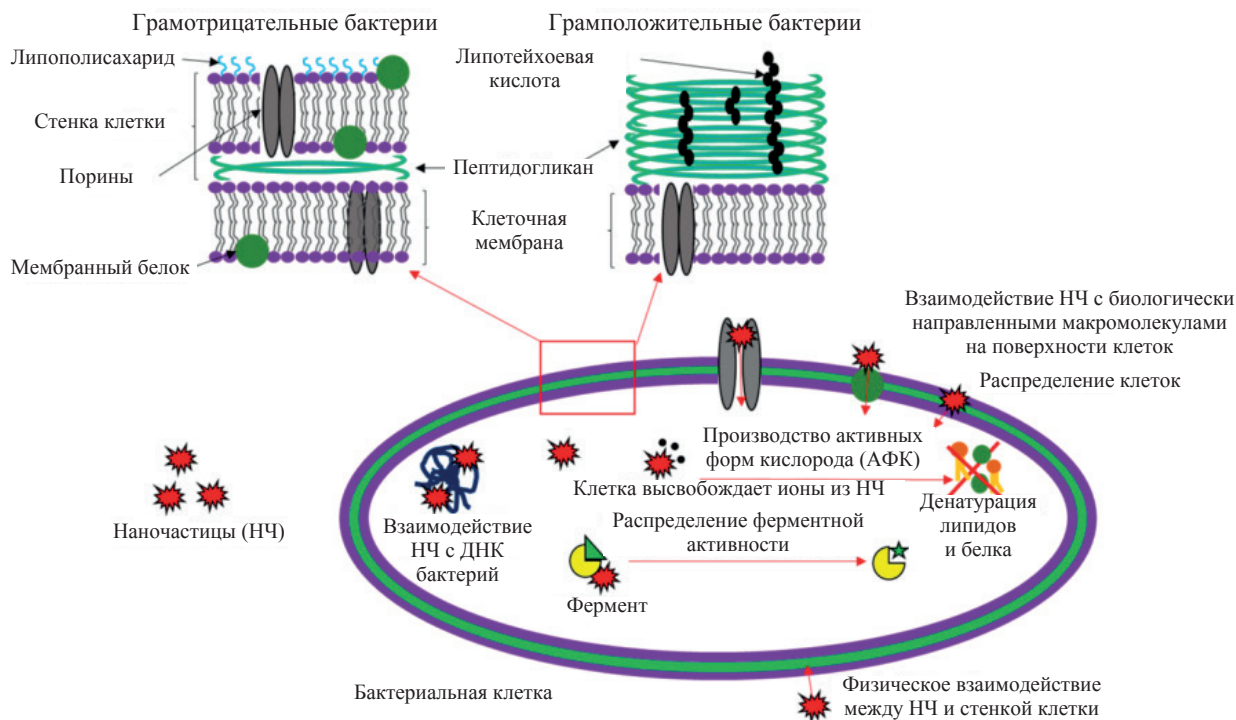


Рисунок 3. Потенциальные механизмы антимикробной активности наночастиц [17]

Figure 3. Potential mechanisms of the antimicrobial activity of nanoparticles [17]

распространения патогенных микроорганизмов в пищевых продуктах [13].

Наносистемы. Большое внимание уделяется изучению наноструктур. Ранее проведенные исследования в области антимикробных свойств оксида графена привели к объяснению механизма его антимикробного действия за счет влияния двух факторов: механического повреждения мембраны микробных клеток острыми концами нанотрубок оксида графена и запуском окислительного стресса [14]. Максимальное противомикробное влияние проявляется через 2 часа взаимодействия с суспензией оксида графена. Под ее воздействием происходит повреждение клеточной мембраны микроорганизма с последующей его гибелью. Чувствительность к оксиду графена обнаружена у бактерий и грибов. При этом грамположительные толстостенные бактерии погибают под действием наночастиц быстрее, чем грамотрицательные тонкостенные. Изображения, полученные с помощью сканирующего электронного микроскопа (рис. 2), показывают, что клетки тест-культур покрываются слоем наночастиц, что ограничивает жизнедеятельность. Дальнейший контакт микроорганизмов с наночастицами приводит к нарушению целостности клеточной мембраны с вытеканием внутреннего содержимого, приводящий к гибели клетки.

Исследование бактерицидных свойств наночастиц ZnO, TiO₂ и SiO₂ по отношению к микроорганизмам *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aureobasidium pullulans*, *Cladosporium cladosporioides*, *Penicillium ochrochloron*, *Trichoderma viride*, *Paecilomyces variotii* открывает перспективы в использовании наноматериалов для изготовления защитных покрытий, устойчивых к биоповреждению [15].

Водорастворимые нанокомпозиты элементарного селена, синтезированные окислением полифункционального органического соединения селена с использованием природного полисахарида арабиногалактана в качестве стабилизатора наночастиц, формируются в виде диспергированных в полисахаридной матрице сферических частиц аморфного селена размером 31–78 нм. Для нанокомпозита, содержащего 3,9 % Se, установлена выраженная антимикробная активность в отношении бактериального фитопатогена *Clavibacter michiganensis subsp. sepedonicus* [16]. В большинстве случаев наночастицы металлов служат «системой доставки» нужного препарата.

На рисунке 3 представлены механизмы антибактериального действия наночастиц [17]. Одним из наиболее распространенных является адсорбционный механизм. При адсорбции наночастиц на поверхности клеточной мембраны нарушаются ее проницаемость и дыхательные функции. Другой механизм рассматривает способность наночастиц

проникать внутрь клетки, взаимодействовать с фосфор- и серосодержащими веществами, нарушая окисления и фосфорилирования. Кроме того, наночастицы внутри клетки способствуют образованию свободных радикалов или активных форм кислорода.

Антимикробные поверхностно-активные вещества. В исследовании Т. Р. Pirog и др. представлен анализ данных литературы последних лет относительно антибактериальной антифунгицидной активности микробных поверхностно-активных веществ (ПАВ): липопептидов, синтезированных представителями родов *Bacillus*, *Paenibacillus*, *Pseudomonas*, *Brevibacillus*; рамнолипидов бактерий родов *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Lysinibacillus*; софоролипидов дрожжей родов *Candida* (*Starmerella* и *Rhodotorula*), а также собственных экспериментальных исследований антимикробной активности ПАВ, синтезированных *Acinetobacter calcoaceticus* IMBB-7241, *Rhodococcus erythropolis* IMBAc-5017 и *Nocardia vaccinii* IMBB-7405 [18]. Липопептиды являются эффективными антимикробными агентами по сравнению с гликолипидами. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) липопептидов, рамнолипидов и софоролипидов составляют (мкг/мл) 1–32, 50–500 и 10–200 соответственно. Преимуществами гликолипидов как антимикробных агентов, по сравнению с липопептидами, являются возможность их синтеза на промышленных отходах и высокая концентрация синтезированных ПАВ.

Механизм антимикробной активности ПАВ связывают с адсорбцией ПАВ, образованием комплексов на поверхности микробной клетки, изменением электрохимических свойств и проницаемости мембраны и, как следствие, нарушением физиологических процессов и ферментативной активности микроорганизмов.

Моно- и полиядерные комплексы платины. После открытия противораковой активности комплексов платины возросло число работ, посвященных исследованию цитотоксических и антимикробных свойств координационных соединений металлов платиновой группы. Введение биологически активных лигандов в координационные соединения металлов имеет большое значение для разработки новых лекарственных средств с улучшенной и целенаправленной активностью. Исследования таких комплексов показывают, что новые механизмы действия благоприятны при сочетании биоактивности лиганда со свойствами, присущими металлу. Это приводит к возможности преодоления существующих путей лекарственной устойчивости. Лиганды вводятся в систему для ограничения неблагоприятного воздействия избыточных ионов металлов. При хелатировании лигандов с ионом металла происходят некоторые

радикальные изменения, включающие повышенную липофильность, стабилизацию специфических окислительных состояний и способствующие инертности замещения. Лекарственные средства на основе комплексов металлов могут играть неотъемлемую роль в достижении нужной потенциальной антибактериальной активности и токсичности металлургического препарата, применяемого для диагностики и терапии. По сравнению с высоко реакционноспособными наночастицами комплексные соединения способны проявлять меньшую токсичность.

Известно множество комплексов различных металлов в органических лигандах природного происхождения. Например, водорастворимые металлокомплексы никеля и кобальта на основе пектината натрия, проявляющие антимикробную активность [19].

Многочисленные моно- и полиядерные комплексы платины были синтезированы в последние годы. Большое внимание было сосредоточено на полиядерных комплексах платины, которые вошли в фазу I клинических испытаний в 1998 году. Один из классов противоопухолевых полиядерных соединений платины представлен азолато-мостиковыми динуклеарными комплексами платины, которые при дополнительном электростатическом взаимодействии образуют аддукты ДНК [20]. Синтезированы биядерные комплексы Pt (II) с фторированными гетероциклическими лигандами: 5-перфторалкил-1,2,4-оксадиазолилпиридином и 3-перфторалкил-1-метил-1,2,4-триазолилпиридином [20]. Роль мостиков между двумя атомами платины осуществляли атомы хлора. Комплексы проявили антимикробную активность в отношении кишечной палочки, *Kocuriarhizophila* и двух штаммов золотистого стафилококка.

Известно большое число карбоксилатных элементарноорганических бетаинов на основе фосфора, серы, азота, кремния и пр. Все эти соединения используются широко в медицине в качестве лекарственных препаратов. Самый известный карбоксилатный бетаин – глицин – входит в состав белков и выполняет важную роль в биологических процессах. Арсенобетаин, выделенный из морепродуктов, синтезируется различными видами фотосинтезирующих организмов, включая водоросли, фитопланктон, цианобактерии [21]. На основе карбоновых кислот взаимодействием их галогенпроизводных 2-хлор и 2-бромуксусной, 3-хлор- и 3-бромпропановой кислот с диметилсульфоксидом синтезированы третичные сульфониевые соли. Аналогичные бетаины были выделены путем экстракции из листьев *Spartinaanglica*. Синтез карбоксилатных сульфобетаинов открывает широкие возможности для получения новых биологически активных

веществ. Эти соединения проявляют селективную биологическую активность в отношении патогенной микрофлоры человека и животных *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Salmonellap. B.* [21]. Для синтеза комплексов, проявляющих биологическую активность, в качестве лигандов широко используют биоорганические соединения с выраженной биологической функцией.

Основания Шиффа и их комплексы, содержащие донорные атомы азота и кислорода, обладают антимикробной и противоопухолевой активностью [22]. Комплексы оснований Шиффа представлены в производстве соединений, представляющих фармацевтический интерес. Наличие электронодонорных и электроакцепторных заместителей оказывает влияние на комплексообразование, а также на антимикробное и противоопухолевое поведение.

Гетероциклические азотсодержащие соединения представлены в различных областях. Пиримидиновые кольца являются составляющей системой множества веществ, включая природные, которые играют жизненно важную роль в биологических процессах. Например, витамины, коферменты, пурины, птерины, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Свойства пиримидинов в значительной степени определяются электронно-акцепторными свойствами двух атомов азота. Каждый из них усиливает электронный эффект другого в 2-, 4- и 6-положениях. Производные пиримидинов используются в медицинской химии и обладают выраженной антимикробной, противоопухолевой и противогрибковой активностями [23].

Пиразолон является одним из важных гетероциклических соединений, имеющих пятичленное кольцо и дополнительную группу кето (C=O). Производные пиразолона, обладающие превосходной способностью образовывать хелаты с рядом катионов металлов и реакционной способностью положения -4 в пиразолоновом кольце, широко применяются как антимикробные и терапевтические агенты в составе металлокомплексов [24].

Производные кумарина представляют важную группу природных соединений из-за их ценной и разнообразной биологической активности. Химические модификации этих соединений привели к получению препаратов, используемых в клинической практике (антикоагулянты, антитромботические агенты). Азотсодержащие гетероциклические производные кумаринов обладают антиоксидантной, противоопухолевой и антибактериальной активностью [25]. В работе А. Н. Евстропова с соавторами были исследованы антимикробные свойства синтезированных производных кумаринов на основе растительного фурукумарина пеucedанина на тест-культурах *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также эффект торможения

препаратами адгезивной активности *P. aeruginosa* при моделировании пленкообразования на поверхности медицинских материалов [25].

Изучено комплексобразование платины (II) с различными серу-кислород и азот-кислород содержащими лигандами: этилендиаминдиацетатом и меркаптоуксусной кислотой [26]. При бидентатной координации этилендиаминдиацетата по атому азота карбоксильная группа лиганда не участвует в комплексобразовании. Комплексы образуют пятичленный металл-хелатный циклы. В зависимости от состава и строения комплексы проявляют различную антимикробную активность.

Платиновые комплексы, содержащие полиаминовые лиганды, за счет атомов азота способны к образованию водородных связей с ДНК. Антимикробный и противоопухолевый эффекты комплексов платины достигаются за счет ингибирования синтеза ДНК, РНК и белков клеток, формирования сшивок между цепями ДНК и фиксации одной ее цепи за счет преимущественного связывания с пуриновыми азотистыми основаниями. Либо соединение платины за счет одной валентности с ДНК, а другой – с amino- и гидроксигруппами молекулы белка [27].

Исследование биологической активности октаэдрических комплексов четырехвалентной платины, являющихся кинетически и термодинамически инертными соединениями, по сравнению с аналогичными плоскоквадратными комплексами двухвалентной платины, показало, что они действуют как пролекарства и восстанавливаются внутри или вне опухолевой клетки [28]. Отметим, что в последние два десятилетия большое число работ посвящено изучению противоопухолевых и антимикробных свойств октаэдрических комплексов платины, считавшихся ранее не применимыми для этих целей. Преимущество комплексов четырехвалентной платины перед комплексами двухвалентной платины заключается в их высокой активности и в более низкой токсичности.

Взаимодействием гидрата гексахлороплатиново-дородной кислоты с хлоридами органиламмония в ацетонитриле получены комплексы $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$, $[(C_2H_5)_4N]_2[PtCl_6]$ и $[(CH_3)_3NH]_2[PtCl_6]$ [27]. Синтезированные кристаллы состоят из тетраэдрических катионов органиламмония и гексахлороплатинатных октаэдрических анионов. Изучена антимикробная активность синтезированных комплексов в отношении *Escherichia coli* штамма М-17. Антибактериальная активность была исследована при концентрациях комплексов 0,029, 0,0029 и 0,00029 моль/дм³.

Нитрит-ион является амбидентатным лигандом и может координироваться за счет донорных атомов азота и кислорода, образуя с ионами переходных металлов многочисленные координационные соединения: нитрокомплексы за счет атомов азота;

нитритокомплексы – монодентатно за счет атомов кислорода; хелатные комплексы – бидентатно за счет атомов кислорода; мостиковые – с одновременным присоединением к двум атомам металла.

Нитрогруппа в комплексах платины координирована через азот. Высокая прочность и инертность связи платины с азотом практически исключает возможность изомеризации нитрогруппы в комплексах. Ранее был разработан метод направленного синтеза биядерных комплексов платины с различными мостиковыми лигандами с помощью которого синтезированы серии комплексных соединений платины и палладия. В них реализуются оба способа координации нитрогрупп, а именно биядерные комплексы, в которых NO₂-группа связана с двумя центральными атомами одновременно через атомы азота и кислорода, т. е. является мостиком [29, 30]. Азотсодержащие комплексы признаны биологически активными соединениями за счет содержания нитрогруппы. Они проявляют большую ДНК-связывающую и антимикробную активность, чем другие комплексы [23].

Комплексные соединения платины проявляют высокий антимикробный эффект, не уступая в активности известным современным антимикробным агентам. Кроме того, их относят к неклассическим алкилирующим препаратам, обладающим цитостатическим противоопухолевым действием. Механизм биологического действия комплексов металлов в биологических системах не до конца изучен, но особенности действия связаны с их способностью модифицировать метаболизм в клетках за счет стерического и электронного воздействия. Основная особенность – электронно-донорная природа биомолекул и электронно-акцепторная способность ионов платины. За счет этого наблюдается сильное химическое взаимодействие. Не следует исключать нековалентное взаимодействие комплексов платины с ДНК в режиме интеркаляции и электростатического взаимодействия. Изменяя структуру комплекса (состав и заряд внутренней сферы, число координационных центров, природу и дентатность лигандов и пр.), достигается высокая антибактериальная активность и низкий токсический эффект комплексов.

Целью работы является исследование антимикробных свойств синтезированных моноядерных и биядерных нитритных комплексов платины (II) и платины (IV) в отношении тест-культур *Bacillus subtilis* и *Aspergillus niger*.

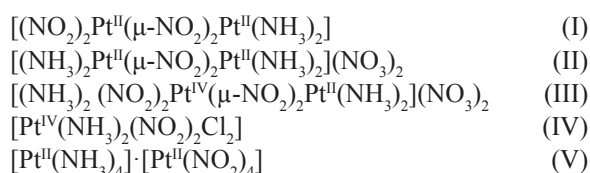
Объекты и методы исследования

В качестве тест-культур использовали стандартные штаммы микроорганизмов Всероссийской коллекции ГосНИИ Генетика (Москва): *Bacillus subtilis* В-4647 и *Aspergillus niger*.

Исследование проводилось в НИИ биотехнологии Кемеровского государственного университета.

Для каждого штамма готовили суспензию на основе дистиллированной воды с конечной концентрацией 10^8 КОЕ/мл. Микроорганизмы были культивированы на питательных средах, в соответствии с паспортом штамма, с последующей инокуляцией и инкубированием в средах. Для *Bacillus subtilis* B-4647 – мясопептонный агар (МПА), для *Aspergillus niger* – бульон Сабуро. Температура инкубирования – 37°C , время инкубирования – 24–48 ч.

Антимикробную активность оценивали для пяти комплексов платины (II) и платины (IV) моноядерных и биядерных, содержащих концевые и/или мостиковые нитритные лиганды. Синтез описан в [29, 30].



Для тестирования антимикробной активности использовали диск-диффузионный метод. На поверхность агаризованной среды вносили 0,5 мкл суспензии исследуемых микроорганизмов ($\sim 10^6$ КОЕ), затем помещали бумажные диски, пропитанные водным раствором комплексного соединения ($c = 1 \times 10^{-3}$ моль/дм³). После инкубирования при 37°C в течение 24 ч наблюдали зоны ингибирования. Эффект ингибирования сравнивали с эффектом антибактериального препарата хлорамфеникола.

Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) комплексов определяли макрометодом разведения в жидкой питательной среде мясопептонном бульоне (МПБ). Тестирование проводили в пробирках путем двукратного разведения МПБ, содержащего исследуемый комплекс. Начальная концентрация комплекса составляла 1×10^{-3} моль/дм³ (1000 мкм). Стандартную суспензию тест-микроорганизмов вносили во все пробирки ($\sim 10^7$ КОЕ/мл). Рост микроорганизмов контролировали после инкубирования при 37°C через 24 ч, измеряя светорассеяние при $\lambda = 980$ нм с помощью спектрофотометра UV 1800 (Shimadzu). МИК определяли как самую минимальную концентрацию комплекса, при которой происходит сдерживание видимого роста тест-культур.

Результаты и их обсуждение

Антибактериальный скрининг комплексов показан на рисунке 4 (табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемые комплексные соединения обладают способностью ингибировать метаболический рост микроорганизмов в разной степени. Антимикробная активность зависит от состава и строения комплекса платины, числа координационных центров, их заряда, растворимости, от степени окисления центрального атома, термодинамической устойчивости и лабильности связей лигандов с комплексообразователем.

Исследование процесса подавления роста бактерий и грибов через 24 ч показало, что зона ингибирования комплекса $\text{Pt}^{\text{IV}}\text{-Pt}^{\text{II}}[(\text{NH}_3)_2(\text{NO}_2)_2\text{Pt}^{\text{IV}}(\mu\text{-NO}_2)_2\text{Pt}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_2](\text{NO}_3)_2$ сопоставима с зоной ингибирования для антибактериального препарата, который

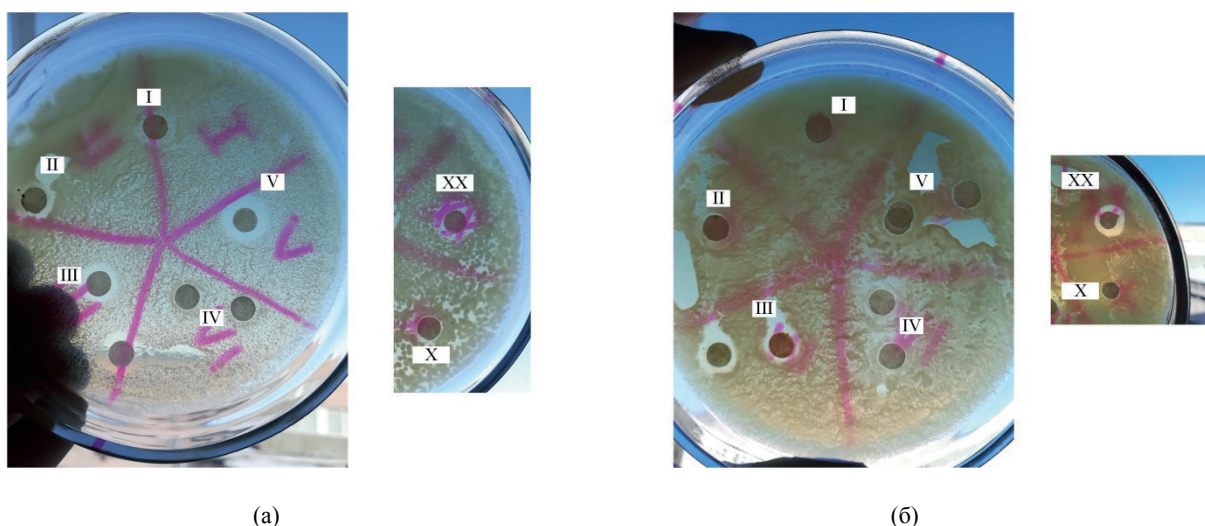


Рисунок 4. Антибактериальная активность нитритных комплексов платины: зоны ингибирования через 24 ч: (а) грибов *Aspergillus niger*; (б) бактерий *Bacillus subtilis*. Для сравнения приведены зоны ингибирования в отсутствии комплексов при действии антибактериального препарата (XX) и без него (X)

Figure 4. Antibacterial activity of platinum nitrite complexes: inhibition zones after 24 h: (a) *Aspergillus niger* fungi; (b) *Bacillus subtilis* bacteria. For comparison: zones of inhibition without complexes, with and without antibacterial drug (XX) (X)

Таблица 1. Антимикробная активность нитритных моноядерных и биядерных комплексов платины по отношению к микроорганизмам *Bacillus subtilis* B4647 и *Aspergillus niger*Table 1. Antimicrobial activity of nitrite mononuclear and binuclear complexes of platinum against *Bacillus subtilis* B4647 and *Aspergillus niger*

Комплекс	Диаметр зоны ингибирования, мм		
	<i>Bacillus subtilis</i> B4647	<i>Aspergillus niger</i>	
I	[(NO ₂) ₂ Pt ^{II} (μ-NO ₂) ₂ Pt ^{II} (NH ₃) ₂]	6	9
II	[(NH ₃) ₂ Pt ^{II} (μ-NO ₂) ₂ Pt ^{II} (NH ₃) ₂](NO ₃) ₂	9	11
III	[(NH ₃) ₂ (NO ₂) ₂ Pt ^{IV} (μ-NO ₂) ₂ Pt ^{II} (NH ₃) ₂](NO ₃) ₂	13	13
IV	[Pt ^{IV} (NH ₃) ₂ (NO ₂) ₂ Cl ₂]	7	7
V	[Pt ^{II} (NH ₃) ₄][Pt ^{II} (NO ₂) ₄]	7	15
XX	Антибактериальный препарат	15	15
X	Вода	–	–

* результаты представляют собой среднее стандартное отклонение трех независимых экспериментов, проведенных в двухповторностях.

* the results are the mean standard deviation of three independent duplicate experiments.

обладает самой высокой активностью по отношению к *Bacillus subtilis* B4647 и *Aspergillus niger*.

Результаты скрининга показали, что более выраженная активность всех комплексов проявилась против грибов *Aspergillus niger*. Для биядерного комплекса Pt⁺², содержащего концевые и мостиковые нитритные лиганды (комплекс I), диаметр зон ингибирования меньше, чем для комплекса Pt⁺², содержащего только мостиковые нитритные лиганды (соединение II). Соединение двухвалентной платины с комплексными катионом и анионом (соединение V) проявляет избирательную активность.

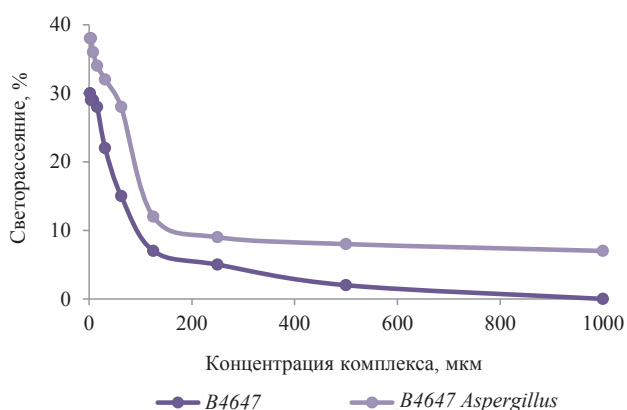
Самым высоким антибактериальным эффектом обладает биядерный комплекс Pt^{IV}-Pt^{II} [(NH₃)₂(NO₂)₂Pt^{IV}(μ-NO₂)₂Pt^{II}(NH₃)₂](NO₃)₂ против *Bacillus subtilis* B4647 и *Aspergillus niger*. С одной стороны, повышение общего электрического заряда металлоцентров приводит к дополнительному электростатическому взаимодействию с образованием аддуктов с ДНК. С другой стороны, повышенная активность хелатов металлов может быть

объяснена на основе хелатной теории Твиди [31]. Согласно ей полярности лиганда и центрального атома металла уменьшаются посредством уравнивания заряда по всему хелатному кольцу. Это повышает липофильный характер хелата металла и способствует его проникновению через липидный слой бактериальных мембран.

Сравнивая активность биядерного и моноядерного комплексов Pt⁺⁴ (соединения III и IV), видно превышение антибактериальной активности для биядерного комплекса почти в два раза. Моноядерный комплекс Pt⁺⁴ содержит лабильные связи центрального атома с хлором, аналогично цисплатину. Однако исследование термодинамической устойчивости мономерных и димерных нитритных комплексов платины показали, что значения констант нестойкости k_{Cl} для комплекса Pt⁺⁴ на порядок ниже, чем для комплекса Pt⁺² [32]. Ион NO₂⁻ за счет π-акцепторных свойств является не только транс-активным лигандом, но и сильным σ-донором, поэтому скорость замещения атома хлора по координате NO₂-Pt-Cl уменьшается с повышением прочности связи Pt-Cl.

Согласно данным [23] соединения за счет наличия высокоэлектронной нитрогруппы (-NO₂) проявляют высокую биологическую активность. Присутствие нитрогруппы действует не только как химические изостеры для атомов кислорода в гетероциклическом основании тимидина, но и участвует в «сильной» O-H связи. В результате проявляется большая ДНК-связывающая и антимикробная активность в сравнении с другими комплексами.

Минимальная (бактерицидная) ингибирующая концентрация (МИК) нитритных комплексов платины по отношению к *Bacillus subtilis* B4647 и *Aspergillus niger* составила > 125 мкм (рис. 5).

Рисунок 5. Зависимости интенсивности светорассеяния растворов от концентрации комплекса [(NO₂)₂Pt^{II}(μ-NO₂)₂Pt^{II}(NH₃)₂]Figure 5. Effect of the concentration of the complex [(NO₂)₂Pt^{II}(μ-NO₂)₂Pt^{II}(NH₃)₂] on the light scattering intensity of solutions

Выводы

Эволюция патогенных микроорганизмов и возникновение различных механизмов их защиты против антимикробных препаратов вынуждает человечество постоянно вести исследования

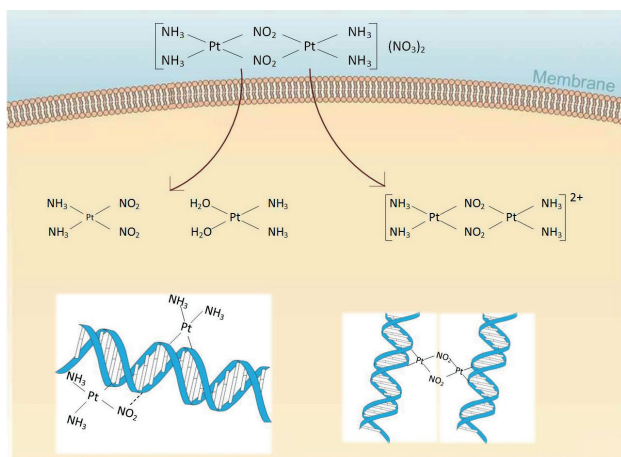


Рисунок 6. Механизм взаимодействия биядерного комплекса платины с ДНК

Figure 6. Mechanism of interaction between the binuclear platinum complex and the DNA

по поиску новых антимикробных средств. Лекарственные формы на основе комплексов с органическими и неорганическими лигандами проявляют больший антимикробный эффект по сравнению с органическими препаратами. Комплексообразование приводит к проявлению синергетического эффекта между лигандом и комплексообразователем. Большое количество терапевтических агентов представляет собой хелаты платины, железа, иридия, родия, рутения, палладия, кобальта и никеля. При хелатировании лигандов с ионом металла происходящие структурные изменения, включающие изменение липофильности, стабилизацию специфических окислительных состояний, перераспределение электронной плотности, изменение термодинамической устойчивости и кинетической инертности замещения, благоприятствуют снижению негативного действия свободного иона металла. Полиядерные платиновые комплексы содержат два или более связанных платиновых центра, которые могут ковалентно связываться с ДНК, способны образовывать совершенно иной вид аддуктов ДНК, по сравнению с моноядерными комплексами, способны к формированию сшивок между цепями ДНК с фиксацией на различных ее участках (рис. 6).

Октаэдрические комплексы платины, являющиеся кинетически и термодинамически инертными соединениями, по сравнению с аналогичными плоскоквадратными комплексами, способны действовать как пролекарства, восстанавливаясь внутри или вне бактериальной клетки. Активность усиливается за счет повышения биологической доступности комплексов. Препараты на основе металлокомплексов облегчают транспорт терапевтических препаратов к бактериальной клетке.

Все исследуемые комплексы платины проявляли различные степени ингибирующего воздействия на рост тестируемых видов микроорганизмов в зависимости от состава, строения и заряда координационных центров, термодинамической устойчивости и кинетической лабильности.

Более высокий антимикробный эффект показал биядерный комплекс смешанной валентности $Pt^{IV}-Pt^{II} [(NH_3)_2 (NO_2)_2 Pt^{IV}(\mu-NO_2)_2 Pt^{II}(NH_3)_2](NO_3)_2$ против *Bacillus subtilis* B4647 и *Aspergillus niger*. Зона ингибирования данного комплекса сопоставима с зоной ингибирования для антимикробного препарата, который обладает самой высокой активностью по отношению *Bacillus subtilis* B4647 и *Aspergillus niger*.

Дальнейшие исследования будут нацелены на композиционные смеси комплексов платины с известными антимикробными агентами, а также в отношении других штаммов бактерий.

Критерии авторства

А. Ю. Просеков – руководство проектом. О. В. Салищева – синтез комплексов, скрининг антимикробной активности. В. Ф. Долганюк – скрининг антимикробной активности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution

A.Yu. Prosekov supervised the research. O.V. Salishcheva synthesized the complexes and screened their antimicrobial properties. V.F. Dolganyuk screened the antimicrobial activities.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Список литературы

1. Wang, Y.-P. Metabolite sensing and signaling in cell metabolism / Y.-P. Wang, Q.-Y. Lei // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2018. – Vol. 3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0024-7>.
2. Андрюков, Б. Г. Антимикробная активность вторичных метаболитов морских бактерий / Б. Г. Андрюков, В. В. Михайлов, Н. Н. Беседнова // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 7–8. – С. 44–55.
3. Pinu, F. R. Analysis of intracellular metabolites from microorganisms: quenching and extraction protocols / F. R. Pinu, S. G. Villas-Boas, R. Aggio // Metabolites. – 2017. – Vol. 7, № 4. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo7040053>.

4. Chemical synthesis and analysis of antimicrobial and hemolytic activity of structural analogous of a peptide protegrin I / P. M. Kopeykin, M. S. Sukhareva, N. V. Lugovkina [et al.] // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 5. – С. 169–170. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ191S1169-170>.
5. Перспективы использования бактериоцинов нормальной микробиоты в антибактериальной терапии (обзор) / М. И. Заславская, Т. В. Махрова, Н. А. Александрова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 136–145. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.17>.
6. Investigating antibiotic activity of the genus bacillus strains and properties of their bacteriocins in order to develop next-generation pharmaceuticals / M. I. Zimina, S. A. Sukhikh, O. O. Babich [et al.] // Foods and Raw Materials. – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. 92–100. DOI: <https://doi.org/10.21179/2308-4057-2016-2-92-100>.
7. Determination of the intensity of bacteriocin production by strains of lactic acid bacteria and their effectiveness / M. I. Zimina, A. F. Gazieva, J. Pozo-Dengra [et al.] // Foods and Raw Materials. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 108–117. DOI: <https://doi.org/10.21179/2308-4057-2017-1-108-117>.
8. Вальшев, А. В. Антимикробные соединения энтерококков / А. В. Вальшев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2014. – № 5. – С. 119–126.
9. Васильченко, А. С. Биологическая активность антимикробных пептидов enterococcus faecium / А. С. Васильченко, Е. А. Рогожин, А. В. Вальшев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2015. – № 4. – С. 22–26.
10. Antimicrobial activity of different antimicrobial peptides (AMPs) against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) / E. Ciandrini, G. Morroni, D. Arzeni [et al.] // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 18, № 24. – P. 2116–2126. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026618666181022140348>.
11. Suresh, M. K. An update on recent developments in the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms / M. K. Suresh, R. Biswas, L. Biswas // International Journal of Medical Microbiology. – 2019. – Vol. 309, № 1. – P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.11.002>.
12. Synergic combinations of antimicrobial peptides (AMPs) against biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on polystyrene and medical devices / E. Ciandrini, G. Morroni, O. Cirion [et al.] // Journal of Global Antimicrobial Resistance. – 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.022>.
13. Al-Tayyar, N. A. Antimicrobial food packaging based on sustainable Bio-based materials for reducing foodborne Pathogens: A review / N. A. Al-Tayyar, A. M. Youssef, R. Al-hindi // Food Chemistry. – 2020. – Vol. 310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125915>.
14. Антимикробная активность оксида графена / М. Н. Егорова, Л. А. Тарасова, Я. А. Ахременко [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 11–17. DOI: [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.3\(16\).39459](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.3(16).39459).
15. Antimicrobial potential of ZnO, TiO₂ and SiO₂ nanoparticles in protecting building materials from biodegradation / L. Dyshlyuk, O. Babich, S. Ivanova [et al.] // International Biodeterioration and Biodegradation. – 2020. – Vol. 146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2019.104821>.
16. Синтез и антимикробная активность стабилизированных арабиногалактаном наночастиц селена из бис(2-фенилэтил)диселенофосфината натрия / М. В. Лесничая, С. Ф. Малышева, Н. А. Белогорлова [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – № 12. – С. 2245–2251.
17. Jamróz, E. The effect of nanofillers on the functional properties of biopolymer-based films: a review / E. Jamróz, P. Kulawik, P. Kopel // Polymers. – 2019. – Vol. 11, № 4. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym11040675>.
18. Antimicrobial activity of surfactants of microbial origin / T. P. Pirog, D. A. Lutsay, L. V. Kliuchka [et al.] // Biotechnologia Acta. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 39–57. DOI: <https://doi.org/10.15407/biotech12.01.039>.
19. Synthesis of new sodium pectinate metal complexes with cobalt and nickel ions and their antimicrobial activity / S. T. Minzanova, D. M. Arkhipova, A. V. Khabibullina [et al.] // Doklady Chemistry. – 2019. – Vol. 487, № 2. – P. 207–211. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0012500819080044>.
20. Synthesis, structural characterization, anti-proliferative and antimicrobial activity of binuclear and mononuclear Pt(II) complexes with perfluoroalkyl-heterocyclic ligands / S. Rubino, I. Pibiri, C. Minacori [et al.] // Inorganica Chimica Acta. – 2018. – Vol. 483. – P. 180–190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.07.039>.
21. Synthesis, structure, and antimicrobial activity of (carboxyalkyl)dimethylsulfonium halides / Yu. V. Bakhtiyarova, D. I. Bakhtiyarov, K. A. Ivshin [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2017. – Vol. 87, № 9. – P. 1903–1907. DOI: <https://doi.org/10.1134/S107036321709002X>.
22. New series of metal complexes by amphiphilic biopolymeric Schiff bases from modified chitosans: Preparation, characterization and effect of molecular weight on its biological applications / H. F. G. Barbosa, M. Attjioui, A. P. G. Ferreira [et al.] // International Journal of Biological Macromolecules. – 2020. – Vol. 145. – P. 417–428. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.153>.
23. Design, synthesis, pharmacological evaluation and DNA interaction studies of binuclear Pt(II) complexes with pyrazolo[1,5-a]pyrimidine scaffold / M. V. Lunagariya, K. P. Thakor, B. N. Waghela [et al.] // Applied Organometallic Chemistry. – 2018. – Vol. 32, № 4. DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.4222>.

24. New Ni(II), Pd(II) and Pt(II) complexes coordinated to azo pyrazolone ligand with a potent anti-tumor activity: Synthesis, characterization, DFT and DNA cleavage studies / E. A. Bakr, G. B. Al-Hefnawy, M. K. Awad [et al.] // Applied Organometallic Chemistry. – 2018. – Vol. 32, № 2. DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.4104>.
25. Исследование антимикробной активности кумариновых субстанций в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* / А. Н. Евстропов, Л. Г. Бурова, И. В. Широких [и др.] // Бактериология. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 16–19.
26. Разнолигандные комплексы платины(II) с биологически активными серу – и азотсодержащими лигандами / А. Н. Азизова, Д. Б. Тагиев, Ш. Г. Касумов [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2017. – Т. 51, № 8. – С. 27–32.
27. Комплексы четырехвалентной платины: синтез, строение, антимикробная активность / А. Р. Ткачёва, В. В. Шарутин, О. К. Шарутина [et al.] // Журнал общей химии. – 2020. – Т. 90, № 4. – С. 599–603. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0044460X20040150>.
28. Galanski, M. Searching for the magic bullet: anticancer platinum drugs which can be accumulated or activated in the tumor tissue / M. Galanski, B. K. Keppler // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 55–73. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152007779314017>.
29. Салищева, О. В. Биядерные комплексы платины(II) и палладия(II) с нитритными мостиками / О. В. Салищева, Н. А. Старкина, М. И. Гельфман // Научное обозрение. – 2006. – № 1. – С. 47–50.
30. Салищева, О. В. Биядерные комплексы платины смешанной валентности / О. В. Салищева, Н. А. Старкина, М. И. Гельфман // Современные наукоемкие технологии. – 2007. – № 8. – С. 36.
31. Spectroscopic, theoretical, and antibacterial approach in the characterization of 5-methyl-5-(3-pyridyl)-2,4-imidazolidinedione ligand and of its platinum and palladium complexes / S. J. Sabounchei, P. Shahriary, S. Salehzadeh [et al.] // Comptes Rendus Chimie. – 2015. – Vol. 18, № 5. – P. 564–572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2014.04.013>.
32. Trans-influence of a nitro group in platinum complexes / M. I. Gel'fman, N. A. Starkina, O. V. Salishcheva [et al.] // Russian Journal of Inorganic Chemistry. – 2007. – Vol. 52, № 10. – P. 1551–1556. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0036023607100130>.

References


1. Wang Y-P, Lei Q-Y. Metabolite sensing and signaling in cell metabolism. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2018;3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0024-7>.
2. Andryukov BG, Mikhailov VV, Besednova NN. Antimicrobial activity of secondary metabolites of marine bacteria. Antibiotics and Chemotherapy. 2019;64(7–8):44–55. (In Russ.).
3. Pinu FR, Villas-Boas SG, Aggio R. Analysis of intracellular metabolites from microorganisms: quenching and extraction protocols. Metabolites. 2017;7(4). DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo7040053>.
4. Kopeykin PM, Sukhareva MS, Lugovkina NV, Shamova OV. Chemical synthesis and analysis of antimicrobial and hemolytic activity of structural analogous of a peptide protegrin 1. Medical Academic Journal. 2019;19(S):169–170. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ191S1169-170>.
5. Zaslavskaya MI, Makhrova TV, Aleksandrova NA, Ignatova NI, Belova IV, Tochilina AG, et al. Prospects for using bacteriocins of normal microbiota in antibacterial therapy (review). Modern Technologies in Medicine. 2019;11(3):136–145. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.17>.
6. Zimina MI, Sukhih SA, Babich OO, Noskova SYu, Abrashina AA, Prosekov AYu. Investigating antibiotic activity of the genus bacillus strains and properties of their bacteriocins in order to develop next-generation pharmaceuticals. Foods and Raw Materials. 2016;4(2):92–100. DOI: <https://doi.org/10.21179/2308-4057-2016-2-92-100>.
7. Zimina MI, Gazieva AF, Pozo-Dengra J, Noskova SYu, Prosekov AYu. Determination of the intensity of bacteriocin production by strains of lactic acid bacteria and their effectiveness. Foods and Raw Materials. 2017;5(1):108–117. DOI: <https://doi.org/10.21179/2308-4057-2017-1-108-117>.
8. Valyshev AV. Antimicrobial compounds of enterococci. Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology. 2014;(5):119–126. (In Russ.).
9. Vasilchenko AS, Rogozhin EA, Valyshev AV. Biological activity of antimicrobial peptides of enterococcus faecium. Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology. 2015;(4):22–26. (In Russ.).
10. Ciandrini E, Morroni G, Arzeni D, Kamysz W, Neubauer D, Kamysz E, et al. Antimicrobial activity of different antimicrobial peptides (AMPs) against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Current Topics in Medicinal Chemistry. 2018;18(24):2116–2126. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026618666181022140348>.
11. Suresh MK, Biswas R, Biswas L. An update on recent developments in the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms. International Journal of Medical Microbiology. 2019;309(1):1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.11.002>.

12. Ciandrini E, Morroni G, Cirion O, Kamysz W, Kamysz E, Brescini L, et al. Synergic combinations of antimicrobial peptides (AMPs) against biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) on polystyrene and medical devices. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.022>.
13. Al-Tayyar NA, Youssef AM, Al-hindi R. Antimicrobial food packaging based on sustainable Bio-based materials for reducing foodborne Pathogens: A review. *Food Chemistry*. 2020;310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125915>.
14. Egorova MN, Tarasova LA, Ahremenko YaA, Ilarova VI, Vasileva FD, Smagulova SA. Antimicrobial activity of graphene oxide. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2019;16(3):11–17. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.3\(16\).39459](https://doi.org/10.25587/SVFU.2019.3(16).39459).
15. Dyshlyuk L, Babich O, Ivanova S, Vasilchenko N, Atuchin V, Korolkov I, et al. Antimicrobial potential of ZnO, TiO₂ and SiO₂ nanoparticles in protecting building materials from biodegradation. *International Biodeterioration and Biodegradation*. 2020;146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2019.104821>.
16. Lesnichaya MV, Malysheva SF, Belogorlova NA, Graskova IA, Gazizova AV, Pefilyeva AI, et al. Synthesis and antimicrobial activity of arabinogalactan-stabilized selenium nanoparticles from sodium bis(2-phenylethyl)diselenophosphate. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Division of Chemical Sciences*. 2019;(12):2245–2251. (In Russ.).
17. Jamróz E, Kulawik P, Kopel P. The effect of nanofillers on the functional properties of biopolymer-based films: a review. *Polymers*. 2019;11(4). DOI: <https://doi.org/10.3390/polym11040675>.
18. Pirog TP, Lutsay DA, Kliuchka LV, Beregova KA. Antimicrobial activity of surfactants of microbial origin. *Biotechnologia Acta*. 2019;12(1):39–57. DOI: <https://doi.org/10.15407/biotech12.01.039>.
19. Minzanova ST, Arkhipova DM, Khabibullina AV, Mironova LG, Voloshina AD, Sapunova AS, et al. Synthesis of new sodium pectinate metal complexes with cobalt and nickel ions and their antimicrobial activity. *Doklady Chemistry*. 2019;487(2):207–211. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0012500819080044>.
20. Rubino S, Pibiri I, Minacor C, Alduina R, Di Stefano V, Orecchio S, et al. Synthesis, structural characterization, anti-proliferative and antimicrobial activity of binuclear and mononuclear Pt(II) complexes with perfluoroalkyl-heterocyclic ligands. *Inorganica Chimica Acta*. 2018;483:180–190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.07.039>.
21. Bakhtiyarova YuV, Bakhtiyarov DI, Ivshin KA, Galkina IV, Krasnyuk II, Gerasimov AV, et al. Synthesis, structure, and antimicrobial activity of (carboxyalkyl)dimethylsulfonium halides. *Russian Journal of General Chemistry*. 2017;87(9):1903–1907. DOI: <https://doi.org/10.1134/S107036321709002X>.
22. Barbosa HFG, Attjioui M, Ferreira APG, Moerschbacher BM, Cavalheiro ETG. New series of metal complexes by amphiphilic biopolymeric Schiff bases from modified chitosans: Preparation, characterization and effect of molecular weight on its biological applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;145:417–428. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.153>.
23. Lunagariya MV, Thakor KP, Waghela BN, Pathak C, Patel MN. Design, synthesis, pharmacological evaluation and DNA interaction studies of binuclear Pt(II) complexes with pyrazolo[1,5-a]pyrimidine scaffold. *Applied Organometallic Chemistry*. 2018;32(4). DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.4222>.
24. Bakr EA, Al-Hefnawy GB, Awad MK, Abd-Elatty HH, Youssef MS. New Ni(II), Pd(II) and Pt(II) complexes coordinated to azo pyrazolone ligand with a potent anti-tumor activity: Synthesis, characterization, DFT and DNA cleavage studies. *Applied Organometallic Chemistry*. 2018;32(2). DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.4104>.
25. Evstropov AN, Burova LG, Shirokih IV, Lipeeva AV, Shults EE. Study of the antimicrobial activity coumarin substances against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Bacteriology*. 2018;3(2):16–19. (In Russ.).
26. Azizova AN, Tagiev DB, Kasumov SG, Hasanov KI. The various ligand complexes of platinum(II) with biologically active sulfur- and nitrogen-containing ligands. *Butlerov Communications*. 2017;51(8):27–32. (In Russ.).
27. Tkacheva AR, Sharutin VV, Sharutina OK, Shlepotina NM, Kolesnikov OL, Shishkova YuS, et al. Tetravalent platinum complexes: synthesis, structure, and antimicrobial activity. *Zhurnal Obshchei Khimii*. 2020;90(4):599–603. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0044460X20040150>.
28. Galanski M, Keppler BK. Searching for the magic bullet: anticancer platinum drugs which can be accumulated or activated in the tumor tissue. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2007;7(1):55–73. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152007779314017>.
29. Salishcheva OV, Starkina NA, Gel'fman MI. Biyadernnye komplekсы platiny(II) i palladiya(II) s nitritnymi mostikami [Binuclear complexes of platinum(II) and palladium(II) with nitrite bridges]. *Scientific Review*. 2006;(1):47–50. (In Russ.).
30. Salishcheva OV, Starkina NA, Gel'fman MI. Biyadernnye komplekсы platiny smeshannoy valentnosti [Mixed valence binuclear platinum complexes]. *Modern high technologies*. 2007;(8):36. (In Russ.).
31. Sabounchei SJ, Shahriary P, Salehzadeh S, Gholiee Y, Chehregani A. Spectroscopic, theoretical, and antibacterial approach in the characterization of 5-methyl-5-(3-pyridyl)-2,4-imidazolidinedione ligand and of its platinum and palladium complexes. *Comptes Rendus Chimie*. 2015;18(5):564–572. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2014.04.013>.
32. Gel'fman MI, Starkina NA, Salishcheva OV, Moldagulova NE. Trans-influence of a nitro group in platinum complexes. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 2007;52(10):1551–1556. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0036023607100130>.

Сведения об авторах


Салищева Олеся Владимировна

канд. хим. наук, доцент, доцент кафедры общей и неорганической химии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6, тел.: +7 (3842) 58-38-85, e-mail: salishchevaov@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-1885-2060>


Просеков Александр Юрьевич

д-р. техн. наук, профессор, ректор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6, тел.: +7 (923) 502-00-22, e-mail: rector@kemsu.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-5630-3196>

Долганюк Вячеслав Федорович


канд. техн. наук, старший преподаватель, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6, тел.: +7 (3842) 39-69-73, e-mail: nemesida_90@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-0603-7456>

Information about the authors

Olesya V. Salishcheva

Cand.Sci.(Chem.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of General and Inorganic Chemistry, Kemerovo State University, 6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russia, phone: +7 (3842) 58-38-85, e-mail: salishchevaov@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-1885-2060>

Alexander Yu. Prosekov

Dr.Sci.(Eng.), Professor, Rector, Kemerovo State University, 6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russia, phone: +7 (923) 502-00-22, e-mail: rector@kemsu.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-5630-3196>

Vyacheslav F. Dolganyuk

Cand.Sci.(Eng.), Senior Lecturer, Kemerovo State University, 6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650000, Russia, phone: +7 (3842) 39-69-73, e-mail: nemesida_90@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-0603-7456>