

ARTICOL DE CERCETARE

Activitatea antimicrobiană față de *Bacillus cereus* al compusului coordinativ [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru

Carolina Lozan-Tîrșu^{1*}, Elena Zariciuc^{1†}

¹Catedra de microbiologie, virusologie și imunologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Carolina Lozan-Tîrșu, asistent universitar
Catedra de microbiologie, virusologie și imunologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: carolina.lozan@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În prezent, atât sinteza chimică, cât și obținerea de produși naturali, sunt principalele căi de a deține noi compuși cu proprietăți antimicrobiene. Astfel, deocamdată, nu este cunoscută activitatea antimicrobiană a compusului coordinativ [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru.

Ipoteza de cercetare

Compusul coordinativ [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru posedă activitate antibacteriană.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost testată activitatea antimicrobiană a compusului coordinativ [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru față de *Bacillus cereus* și comparată activitatea lui cu cea a furacilinei (prototipului) și a analogului structural, ceea ce face posibilă aprecierea activității compusului testat cu cea a remediilor utilizate în lume.

Rezumat

Introducere. În pofida numeroaselor strategii și activități aplicate la nivel național și internațional, situația cu răspândirea accelerată a microorganismelor patogene cu rezistență multiplă nu se ameliorează. Rolul primordial în rezolvarea acestor probleme majore aparține sectorului de cercetare-dezvoltare. Identificarea sau elaborarea de substanțe antimicrobiene noi este una din direcțiile prioritare, în acest sens.

RESEARCH ARTICLE

Antimicrobial activity against *Bacillus cereus* of the coordinative compound [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper

Carolina Lozan-Tirsu¹, Elena Zariciuc¹

¹Chair of microbiology, virology and immunology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Carolina Lozan-Tirsu, assistant professor
Chair of microbiology, virology and immunology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: carolina.lozan@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Nowadays, chemical synthesis as well as obtaining natural products are the main ways to obtain new compounds with antimicrobial properties. Thus, it is still not known the antimicrobial activity of the [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper compound.

Research hypothesis

The coordinative compound [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper has antibacterial activity.

Article's added novelty on this scientific topic

The antimicrobial activity of [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper coordinative compound was tested against *Bacillus cereus* and compared to the activity of furacilin (prototype) and its structural analogue, fact that allows to appreciate the activity of the tested compound with other remedies used worldwide.

Abstract

Introduction. Despite numerous strategies and applied activities on national and international levels, the situation regarding accelerated spreading of pathogenic micro-organisms with multiple resistance does not improve. The primordial role in the solution of these major problems belongs to the research and development branch. Identification of elaboration of new anti-microbial substances is one of the priority directions in this matter.

Material și metode. A fost realizat un studiu, bazat pe determinarea activității antimicrobiene ale compușilor coordinativi ai [(2-Carbamatioilhidrazon) propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru asupra tulpinilor de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* "S-form" și *Salmonella abony* ГИСК 03/03y prin metoda diluțiilor succesive.

Rezultate. Din datele experimentale obținute, se constată activitatea bacteriostatică și bactericidă a compusului coordinativ [(2-Carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru față de *Bacillus cereus*, care depășește de 33-156 de ori caracteristicile analoge ale furacilinei (prototipului) și de $1,7-2,9 \times 10^5$ ori caracteristicile analogului lui structural.

Concluzii. Proprietățile depistate ale compusului nominalizat prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și poate fi utilizat în cazul rezistenței *Bacillus cereus* față de medicamentele tradiționale.

Cuvinte cheie: bacterii grampozitive, bacterii gramnegative, compuși coordinativi, proprietăți antimicrobiene.

Introducere

Creșterea rezistenței microorganismelor patogene la antibiotice, atestată în ultimul deceniu, nu numai că afectează comunități întregi, dar a adus la un punct de criză cercetarea în numeroase centre medicale și științifice din întreaga lume [1, 2].

Are loc o exacerbare a numărului de tulpini de microorganisme patogene multirezistente la antibioticele utilizate, în prezent, în practica clinică. În fiecare an, arealurile de răspândire a microorganismelor rezistente se extind simțitor.

Folosirea nediscriminatorie a terapiilor medicamentoase conduce la o incidență mai mare a eșecurilor de tratament, la creșterea arealurilor de răspândire, dar și la scurtarea drastică a timpului dintre lansarea antibioticelor și apariția formelor de microorganisme rezistente. În plus, rata ridicată a rezistenței la antibiotic, semnalată în terapia convențională, cresc semnificativ șansele de abandon a tratamentului, în special, din cauza efectului secundar de reapariție a infecțiilor recurente. Astfel, este necesară o resetare urgentă a arsenalului de agenți antimicrobieni activi.

Domeniul chimiei bioinorganice, care se ocupă de studiul rolului complexilor metalici în sistemele biologice, a deschis un nou orizont de cercetare științifică în domeniul compușilor coordinativi. Studiul compușilor coordinativi este în centrul atenției cercetătorilor, în special, în ultimele două decenii. Majoritatea comunicărilor din literatura de specialitate se referă la sinteza, studiul structurii chimice și comportamentul acestor compuși în sistemele biologice. Activitatea farmacologică a compușilor metalici depinde de ionul de metal, liganzii lui și structura integrală a compușilor. Factorii numiți sunt responsabili pentru ca substanțele complexe metalice să ajungă la site-ul țintă corespunzător în organism. În ultimul timp, a sporit considerabil studiul activității biologice a compușilor coordinativi ai cuprului. În acest sens, au fost sintetizați și studiați compușii coordonativi ai cuprului care prezintă interes atât științific, cât și practic (clinic).

Screening-ul compușilor noi sintetizați, de origine chimică,

Material and methods. This study was made based on establishing of antimicrobial activity of coordinative compounds of [(2-carbamatioilhidrazon) propionate(2-)]-(4-aminobenzensulfamide)copper against reference bacterial strains: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* "S-form" and *Salmonella abony* ГИСК 03/03y by successive dilutions method.

Results. From obtained experimental data results, we can observe bacteriostatic and bactericidal activity of the coordinative [(2-carbamatioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzensulfamide)copper compound against *Bacillus cereus*, that exceeds by 33-156 times analogue characteristics of furacilin (prototype) and exceeds by $1.7-2.9 \times 10^5$ times characteristics of the structural analogue.

Conclusions. Found properties of the nominalized compound shows interest in the field of extension of antimicrobial remedies and can be used in cases of *Bacillus cereus* resistance against other traditional medication.

Key words: gram positive bacteria, gram negative bacteria, coordinative compounds, antimicrobial properties.

Introduction

Resistance of pathogen micro-organisms against antibiotics that was attested in the last decade affects entire communities and has lead to a moment of crisis for research in many medical and scientific centers throughout the world [1, 2].

We see an exacerbated increase in the number of pathological microbial strains multi-resistant to antibiotics used nowadays in clinical practice. Each year, the areas of spreading of resistant micro-organisms extend obviously.

Non-discriminatory usage of drug therapies leads to a bigger incidence of treatment failure, extension of areas of spreading, and to drastic shortening of the time between antibiotic launching and resistance appearance. High rates of antibiotic resistance found in conventional therapy, lead to high chances of abandoning the treatment due to side effects, lead to recurrent infections. Thus it is necessary to urgently reset the arsenal of active antimicrobial agents.

Biochemistry branch, that studies the role of the metal compounds in biological systems, opened a new horizon of scientific research in the domain of coordinative compounds. Researches are highly interested in the research of coordinative compounds, especially in the last 2 decades. The majority of information in the specialty literature is about synthesis, chemical structure study and the behavior of these compounds in biological systems. The pharmacological activity of the metal compounds depends on the metal ion, his ligands and the integral structure of the compounds. The named factors are responsible for the fact that the compounds reach the corresponding site of the organism. Lately, it has been attested an increased interest in the study of biological activity of coordinative compounds of copper, this is why copper compounds were synthesized and studied. These compounds present scientific and practical (clinical) interest.

The screening of new chemical synthesized compounds allowed us to select them and obtain the optimal active concentrations, and later we discovered that they manifest high bacterio-

a permis selecția celor cu acțiune potențial antimicrobiană și de a obține concentrațiile lor optime de acțiune. Drept urmare, s-a demonstrat că acestea manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme, atât gram-pozitive și cât și gram-negative.

Unul dintre compușii coordinativi ai cuprului, și anume, [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru, pare să posede activitate antibacteriană, ipoteză care a și stat la baza efectuării studiului în cauză.

Material și metode

Studiul a fost efectuat la Catedra de microbiologie, virusologie și imunologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Laboratorul microbiologic al Centrului de Epidemiologie a Bolilor Extrem de Contagioase și Securitate Biologică al Centrului Național de Sănătate Publică.

În calitate de obiect de studiu „*in vitro*”, au fost incluse tulpinile de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* “S-form” și *Salmonella abony* ГИСК 03/03y.

Compușii coordinativi ai [(2-Carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzen-sulfamid)cupru au fost sintetizați la Catedra de chimie anorganică a Universității de Stat din Moldova.

Determinarea activității antimicrobiene a compușilor a fost efectuată în mediu nutritiv lichid, prin metoda diluțiilor succesive. Substanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă. Cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard, descrisă de Buiuc D. (1998) [3, 4, 6].

Rezultate

A fost studiată activitatea antibacteriană a unui compus coordinativ al cuprului cu streptocida și tiosemicarbazona acidului piruvic, care conține o combinație nouă de legături chimice, deja cunoscute, și care manifestă activitate antimicrobiană față de *Bacillus cereus*.

În practica medicală, pentru tratarea și profilaxia infecțiilor cu *Bacillus cereus*, se utilizează furacilina – semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice (prototipul), cu formula chimică prezentată în Figura 1.

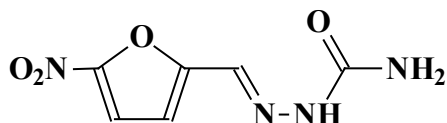


Fig. 1 Formula chimică a furacilinei.

Furacilina inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din genul *Bacillus cereus* la concentrația 4,68 μg/ml, însă nu poate fi utilizată în cazurile, când este necesară o activitate antimicrobiană mai înaltă a preparatului față de bacteria susnumită [8].

Compusul coordinativ studiat se aseamănă după structură cu chelatul cuprului (II) tiosemicarbazona piridin-2-carboxaldehida (analogul structural), cu formula chimică, prezentată în Figura 2 [9].

static and bactericidal activity against a large spectrum of gram positive and gram negative micro-organisms.

One of the copper coordinative compounds, [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)copper, seems to have antibacterial properties, hypothesis that served as base for this study.

Material and methods

The base of the study was at the Chair of microbiology, virology and immunology of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Microbiology laboratory of the Epidemiological Center of Extremely Contagious Diseases and Biological Security of the National Center of Public Health.

Staphylococcus aureus ATCC 25923, *Bacillus cereus* ГИСК 8035, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella sonnei* “S-form” and *Salmonella abony* ГИСК 03/03y were used as referral strains for the “*in vitro*” studies.

Coordinative compounds of [(2-carbamatioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)copper were synthesized at the Chair of Anorganic Chemistry, State University of Moldova.

Antimicrobial activity of the compounds was determined in liquid nutrient broth through successive dilutions method. Substances were dissolved in dimethylformamide. Micro-organisms cultivation, obtaining of the suspension, determining of the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) were made according to the standard method described by Buiuc D. (1998) [3, 4, 6].

Results

In this study, we studied the antibacterial activity of one coordinative copper compound with streptocid and thiosemicarbazone of the pyruvic acid, that contain a new combination of already known chemical bonds, that manifest antimicrobial activity against *Bacillus cereus*.

In medical practice, for treatment and prophylaxis of processed caused by this bacteria – furacilin is used, it is a semicarbazone of 5-nitro-2-furanic aldehyde (prototype), that has the following formula (Figure 1).

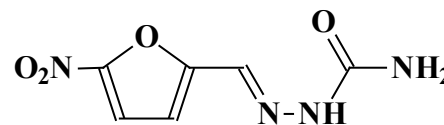
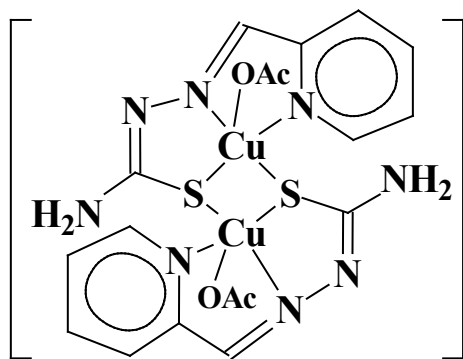


Fig. 1 Furacilin formulae.

This compound inhibits the growth and multiplication of bacteria from the *Bacillus* genus in concentration of 4.68 μg/ml, but can not be used in cases when a higher antimicrobial activity is required against the named bacteria [8].

The claimed coordinative compound resembles by structure a copper (II) chelate with thiosemicarbazone piridin-2-carboxaldehida [9] (structural analogue) with the following formulae (Figure 2).



unde OAc = CH_3COO^-

Fig. 2 Formula chimică a analogului structural.

Dezavantajele complexului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea *Bacillus cereus* în limitele concentrațiilor 5-40 $\mu\text{g/ml}$; în consecință, nu găsește aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele grampozitive și gramnegative.

Această neajuns pare să-l depășească noul compus al cuprului cu doi liganzi biologic activi: [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru, care posedă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de bacteriile din genul *Bacillus cereus*. Formula lui chimică este prezentat în Figura 3 [5, 7].

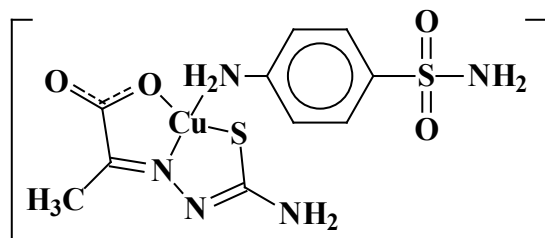
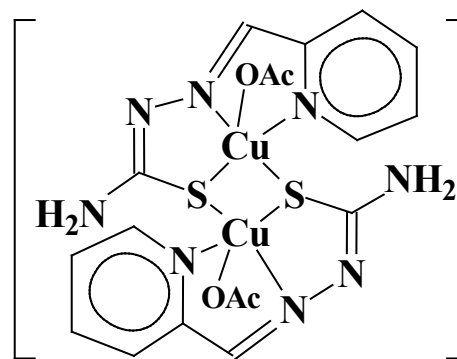


Fig. 3 Formula chimică a [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru.

S-a constatat, că noul compus manifestă activitate antimicrobiană față de *Bacillus cereus*, care depășește de 33-156 de ori caracteristicile analoge ale furacilinei [8] (prototipului) și de $1,7-2,9 \times 10^5$ ori caracteristicile analogului structural ai complexului cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridină [9]. Rezultatele studiului activității antimicrobiene a [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1 indică la lipsa de activitate antimicrobiană a compuşilor inițiali, complexul studiat posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,03-75,0 $\mu\text{g/ml}$ față de bacteriile grampozitive și în limitele 150,0-300,0 $\mu\text{g/ml}$ – față de microorganismele gramnegative. Pentru comparație, în același tabel, sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice furacilinei (prototipului) [8] și analogului structural [9]. Datele experimentale obținute demonstrează, că substanța revendicată manifestă activitate antimicrobiană față de *Bacillus cereus*, care depășește de 33-156 de ori caracteristicile analoge ale furacilinei [8] (prototipului) și de $1,7-2,9 \times 10^5$ ori – caracteristicile analogului structural [9].



where OAc = CH_3COO^-

Fig. 2 Formulae of the structural analogue.

Disadvantages of the following complex consist of the fact that it inhibits growth and multiplication of *Bacillus cereus* in concentration limits of 5-40 $\mu\text{g/ml}$, but is not practical in use because it has low activity against gram positive and gram negative microorganisms.

This problem is solved by the new copper compound with 2 biological active ligands, [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru, that has high bacteriostatic and bactericidal activity against *Bacillus* genus. Its formulae is shown in Figure 3 [5, 7].

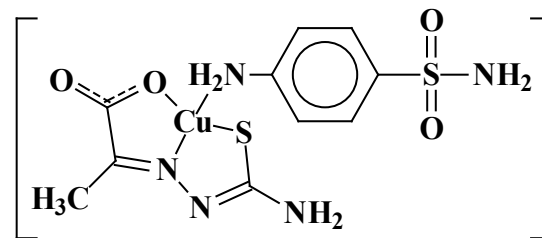


Fig. 3 Formulae of [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid) cupru.

It has been established that the new compound manifests antimicrobial activity against *Bacillus cereus*, that is 33-156 times higher than analogue characteristics of furacilin [8] (prototype) and $1,7-2,8 \times 10^5$ higher characteristics of the structural analogue [9] of the copper complex with thiosemicarbazone 2-formilpiridine. The results of the study of antimicrobial activity of [(2-carbamtioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru are presented in Table 1.

From Table 1 we observe that the initial compounds do not have antimicrobial effect against the above named microorganisms, and the claimed complex has bacteriostatic and bactericidal activity in concentration limits of 0.03-75.0 $\mu\text{g/ml}$ against gram positive microorganisms and 150.0-300.0 $\mu\text{g/ml}$ against gram negative microorganisms. For comparison, in the same table results are presented of characteristic antimicrobial activity of furacilin (prototype) [8] and its structural analogue [9]. Obtained experimental data prove that the compound manifests antimicrobial activity against *Bacillus cereus* that is 33-156 times higher than analogue characteristics of furacilin [8] prototype and $1,7-2,9 \times 10^5$ times higher than its structural analogue [9].

Tabelul 1. Concentrația minimă de inhibiție (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CBM) a compusului coordinativ studiat față de microorganismele grampozitive și gramnegative ($\mu\text{g/ml}$).

Compusul	Microorganismele grampozitive				Microorganismele gramnegative						
	S. aureus		B. cereus		E. coli		Sh. sonnei		S. abony		
	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	
Compușii inițiali ^(a)	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
[(2-carbamotioilhidrazon)-propanoato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru	37,5	75	0,03	0,14	>300	>300	>300	>300	150	300	
Furacilina (prototipul)	2,34	9,37	4,68	4,68	2,34	9,37	2,34	4,68	4,68	4,68	
Analogul structural	1250	40000	5000	40000	1250	40000	b	b	b	b	

Notă: (a) Compușii inițiali – $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, tiosemicarbazona acidului piruvic, 4-aminobenzensulfamida (streptocida).

Table 1. Minimal inhibition concentration (MIC) and minimal bactericidal concentration (MBC) of the claimed coordinative compound against gram positive and gram negative micro-organisms ($\mu\text{g/ml}$).

Compound	Gram positive micro-organisms				Gram negative micro-organisms						
	S. aureus		B. cereus		E. coli		Sh. sonnei		S. abony		
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	
Initial compounds ^(a)	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
[(2-carbamotioil hidrazon)-propanoato(2-)]-(4-aminobenzen sulfamid)copper	37.5	75	0.03	0.14	>300	>300	>300	>300	150	300	
Furacilin (prototype)	2.34	9.37	4.68	4.68	2.34	9.37	2.34	4.68	4.68	4.68	
Structural analogue	1250	40000	5000	40000	1250	40000	b	b	b	b	

Note: (a) initial compounds – $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, thiosemicarbazone of the pyruvic acid, 4-aminobenzensulphamide (streptocid).

Discuții

Proprietățile depistate ale compusului nominalizat prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și poate fi utilizat în cazul rezistenței *Bacillus cereus* față de medicamentele tradiționale.

Produsele sintetice, apărute recent, au o eficiență mai înaltă, pot fi studiate prin metode și scheme simple, iar metabolizarea lor în organism și mecanismele de acțiune asupra agenților patogeni pot fi stabilite cu exactitate. Compușii chimici cu efecte antimicrobiene se caracterizează prin structură și proprietăți diverse, iar prezența metalelor cu valență variabilă în componența lor este una din condițiile realizării efectului antimicrobian *in vitro* și *in vivo*. Datorită capacității înalte de chelare și potențialul redox pozitiv, ionul de cupru Cu^{2+} este biologic activ și participă în multe procese din organism. Complecșii de cupru sunt printre cele mai puternice substanțe antimicrobiene, antivirale, antitumorale și cu efect antiinflamator cunoscute.

Referitor la strategia elaborării noilor preparate antimicrobiene, combinarea preparatelor antibiotice tradiționale cu preparate de alt gen, inclusiv, compuși coordinativi, este considerată a fi o cale, care poate da rezultate valoroase. Succesul în acest domeniu este asigurat de creșterea activității și lărgirea spectrului de acțiune, prin utilizarea, în comun, a compușilor cu activitate sinergică sau cumulativă, prin contracararea rezistenței la anumite medicamente, prin scăderea dozelor necesare pentru tratament, ceea ce reduce atât costurile, cât efectele secundare toxice.

Discussions

The discovered properties of the named compound present interest in the field of extending the arsenal of antimicrobial remedies and can be used in cases of resistance of *Bacillus cereus* against traditional drugs.

Synthetic products that appeared recently have a higher efficiency, and can be studied through simple methods and schemes, their metabolization process in organisms and mechanism of action against pathogenic agents can be followed up with accuracy. Chemical compounds with antimicrobial effects have different properties and structure, and presence of metals with variable valence in their structure is one of the conditions for antimicrobial effect *in vitro* and *in vivo*. Thanks to the high chelation capacity and positive redox potential, the copper ion Cu^{2+} , is biologically active and participates in many processes in our organism. Copper complexes are among the strongest antimicrobial, antiviral, antitumoral and anti-inflammatory substances.

The strategy of elaboration of new antimicrobial drugs and combination of traditional antibiotic drugs with other drugs, coordinative compounds inclusive, is considered a method that could show valuable results. Success in this field is ensured by the boost up in activity and widening the spectrum of action by using at the same time compounds with synergic or cumulative activity; resistance counteraction for some drugs, lowering of doses required for treatment, facts that lead to lower costs and less secondary toxic effects.

Concluzie

- 1) Compusul coordinativ al [(2-carbamotioilhidrazon)-propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă moderată față de un spectru larg de microorganisme atât grampozitive cât și gramnegative.
- 2) Datele experimentale obținute demonstrează că, compusul [(2-carbamotioilhidrazon)-propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,03-75,0 μg/mL față de bacteriile grampozitive și în limitele 150,0-300,0 μg/mL –față de microorganismele gramnegative.
- 3) Compusul revendicat manifestă activitate antimicrobiană față de *Bacillus cereus*, care depășește de 33-156 de ori caracteristicile analoge ale furacilinei (prototipului) și de $1,7\text{-}2,9 \times 10^5$ ori caracteristicile analogului structural.

Contribuția autorilor

Ambii autori, în mod egal, au participat la conceperea studiului, design-ul lucrării, analiza statistică a datelor. Varianta finală a manuscrisului a fost aprobată de ambii autori.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2010. Surveillance report. Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010. Stockholm: ECDC; 2010. www.ecdc.europa.eu.
2. Bronzwaer S., Lonnroth A., Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill.*, 2004; 9: 30-34.
3. Buiuc D, Neguț M. Tratat de microbiologie clinică. [The treatise of clinic microbiology]. București, 1999.
4. Buiuc D. Microbiologia clinică. [Clinic microbiology]. București, 1998; p. 435-448.
5. Chumakov Iu., Tsapkov V., Gulya A. *Coordinatiionnaia himia [Kordination chemistry]*, 2006; 32 (10): 77.

Conclusions

- 1) The coordinative compound [(2-carbamotioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper manifests bacteriostatic and bactericidal activity against a wide spectrum of micro-organisms both gram positive and gram negative.
- 2) Experimental data obtained prove that [(2-carbamotioilhidrazon)propionate(2-)]-(4-aminobenzenesulfamide)copper compound has bacteriostatic and bactericidal activity in concentration limits of 0.03-75.0 μg/ml against gram positive micro-organisms and 150.0-300.0 μg/ml against gram negative micro-organisms.
- 3) The new compound manifests antimicrobial activity against *Bacillus cereus* that is 33-156 times higher than analogue characteristics of furacilin prototype and $1.7\text{-}2.9 \times 10^5$ times higher than its structural analogue.

Authors' contribution

All authors contributed equally in conceiving the study, working on the design of the research and statistical analysis of data. The final variant of the manuscript was approved by all authors

Declaration of conflict of interest

Nothing to declare.

6. Galețchi P., Buiuc D., Plugaru Ș. Ghid practic de microbiologie medicală. [Practical guide to medical microbiology]. Știința, Chișinău, 1997; p. 86-101.
7. Gulea A., Țapcov V., Lozan-Tîrșu C., Rudic V. Brevet de invenție [(2-Carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzenesulfamid)cupru care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din genul *Bacillus cereus*. BOPI nr. 10/2011.
8. Hannu E. Antimicrobial activity of two antitumour agents and ribonucleotide reductase inhibitors. Pyridine-2-carboxaldehyde, Thiosemi-carbazone and the Acetate form of its Copper (II) chelate. *Z. Naturforsch.*, 2007; 62: 498-506.
9. Mashkovskii M. Lecarstvennye sredstva [Drugs], 2008. Moskva. Novaia volna [The New Wave], 1206 p.