

Efectul antimicrobian al compușilor coordinativi ai cuprului, zincului, cobaltului și nichelului cu n-piridin-2-iltiosemicarbazonă 2 piridincarboxi-aldehidă și derivații ei

C. Lozan-Tîrșu

Department of Microbiology, Virusology and Immunology
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
26/1, Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322205587. E-mail: karo_lina_ro@yahoo.com

Manuscript received January 07, 2012; revised April 02, 2012

The antimicrobial effect of the coordination of compounds copper, zinc, cobalt, and nickel with n-pyrididine-2-iltyosemicarbazone 2 pyrididinecarboxyaldehyde derivatives

In human pathology infections determined by different resistance microorganisms are characterized by a higher incidence and more severe consequences requiring a prolonged high dose of active antibiotic treatment. The bacteria can have a natural or acquired resistance to these antibiotics. This study involved a new group of coordinations of compounds which showed high antibacterial activity to gram-positive and gram-negative bacteria and presents new directions in the elaborations of antibacterial preparations.

Key words: gram-negative, gram-positive bacteria, coordinations compounds, antibacterial activity, antibiotic resistance.

Антимикробный эффект координационных соединений меди, цинка, кобальта и никеля с дериватами n-pyrididine-2-iltyosemicarbazone 2 pyrididinecarboxyaldehyde

В патологии человека инфекции, вызываемые различными устойчивыми микроорганизмами, характеризуются высоким числом заболеваемости и тяжёлыми последствиями, которые нуждаются в длительном лечении антибиотиками широкого спектра действия и в больших дозах. Резистентность бактерий к антибиотикам может быть природной и приобретённой. Данное исследование относится к новой группе координационных соединений, которые проявляют противомикробную активность в отношении к грамположительным и грамотрицательным бактериям, и которые представляют собой новые направления в создании антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: грамположительные, грамотрицательные бактерии, координационные соединения, противомикробная активность, антибиотикорезистентность.

Întroducere

Era antimicrobiană a început circa 75 de ani în urmă. Departe de a fi pe sfârșite, este tot mai mult contestată de apariția microorganismelor rezistente. Rezistența microbiană a fost accelerată de utilizarea excesivă a antibioticelor în colaborare cu plasticitatea deosebită a genetica microorganismelor.

Infecțiile provocate de microorganisme cu rezistență antimicrobiană constituie o problemă majoră în toată lumea, datorită impactului lor imens asupra vieții omenești și costului lor economico-social înalt, din acest motiv, în lumea contemporană, infecțiile sunt considerate o amenințare la adresa securității naționale.

În septembrie 2001, Organizația Mondială a Sănătății a lansat prima strategie globală pentru combaterea problemelor grave, cauzate de apariția și răspândirea rezistenței antimicrobiene, constituind o problemă de sănătate, care se agravează la nivel european și global și care sporește rata morbidității și mortalității, asociată bolilor transmisibile.

Obiectivele actuale ale celor implicați în programele antimicrobiene pentru blocarea rezistenței microbiene, transmiterii infecțiilor, constau în elaborarea unei tactici mai bune pentru combaterea rezistenței și a unor noi medicamente și vaccinuri. Prin urmare, studiile destinate elaborării de preparate noi antimicrobiene rămân prioritare în continuare.

Astfel, **scopul** prezentei lucrări a fost studierea proprietăților antimicrobiene ale compușilor coordinativi ai cuprului (II), nichelului (II), cobaltului (II) și zincului (II) cu N-piridin-2-iltio-

osemicarbazona-2-piridincarboxialdehidei (HLI), N-piridintiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei și N-piridin-2-iltiosemicarbazonei 2-benzoiipiridinei.

Material și metode

Studiul a fost realizat în cadrul catedrei Microbiologie Virusologie și Imunologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, laboratorul microbiologic al Centrului de epidemiologie a bolilor extrem de periculoase și combatere a bioterorismului al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă.

În calitate de obiecte de studiu, în acest experiment *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 au fost sintetizați la catedra Chimie anorganică, Universitatea de Stat din Moldova.

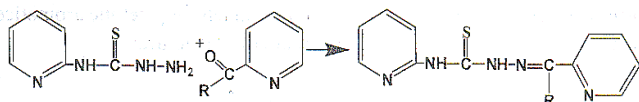
Determinarea activității antimicrobiene a compușilor a fost efectuată în mediu nutritiv lichid prin metoda diluțiilor succesive. Substanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate conform metodei standard [1].

Rezultate și discuții

Dezvoltarea chimiei compușilor coordinativi în ultimii ani se caracterizează printr-o alegere crescândă în calitate de obiect

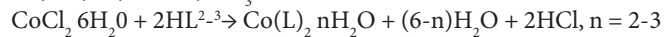
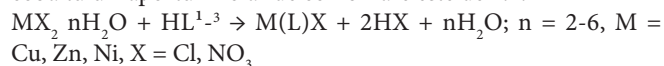
de studiu al compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție cu liganzi organici polidentati polifuncționali. Compușilor complecși ai metalelor de tranziție li s-a acordat o atenție deosebită din cauza intereselor biologice, pe care le prezintă.

Sinteza liganzilor se realizează conform metodei: la suspensia alcoolică care conține 0,03 moli de tiosemicarbazidă se adaugă 20-25 ml alcool etilic, încălzită la 80-90°C pe baia de apă, adăugându-se o cantitate echimolară de aldehydă sau cetonă. Balonul, în care se efectuează sinteza, este ajustat cu un refrigerent ascendent. În astfel de condiții se ține timp de 1-2 ore, apoi substanța solidă obținută se filtrează și se spală cu o cantitate minimă de etanol. Sinteza se efectuează conform schemei următoare:



unde R = H (HL¹), CH₃ (HL²), C₆H₅ (HL³), compușii coordinativi CuL¹⁻³NO₃, CuL²⁻³Cl, CoL²⁻³Cl₂, NiL²⁻³Cl și ZnL²⁻³Cl au fost sintetizați la fel conform metodei: la suspensia care conține 2 mmol de sare de metal în 20 ml etanol se adaugă 2 mmol de ligand. Amestecul reactant se agită continuu, cu ajutorul unui agitator

magnetic, la temperatura de 50-60°C, timp de 30 de min. După răcire precipitatul format se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu o cantitate minimă de etanol și se usucă la aer. Pentru compușii cobaltului raportul molar de combinare este de 2:1.



Compoziția și structura compușilor sintetizați a fost stabilită prin analiza datelor elementare și cercetărilor fizico-chimice (magnetochimie, spectroscopie RMN (1H, 13C, IR, termogravimetrice și de analiză X-ray).

Rezultatele studiului activității antimicrobiene *in vitro* a compușilor coordinativi sunt prezentate în tabelul 1.

Datele experimentale demonstrează că atât tiosemicarbazonele HL¹⁻³, cât și compușii coordinativi în baza lor manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,004-20 mg/ml. Prezintă interes complexul CuL²NO₃ față de *Escherichia coli*. Activitatea lui antimicrobiană față de acest microorganism gram negativ este comparabil cu activitatea unor preparate chimice, utilizate în medicină și veterinarie pentru profilaxia și tratarea bolilor provocate de această tulpină de microorganisme.

Tabelul 1

Concentrația minimă de inhibiție (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB) a compușilor coordinativi sintetizați față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (mg/ml)

Compușul	Microorganisme gram pozitive				Microorganisme gram negative					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Shigella sonnei</i> "S-form"		<i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
HL ¹	0,25	-	0,004	0,008	0,12	-	0,01	0,12	0,25	0,008
HL ²	-	-	0,004	0,008	0,12	-	0,06	0,25	0,25	0,008
HL ³	-	-	-	-	-	-	0,5	0,5	-	-
CuL ¹ NO ₃	0,06	0,25	0,008	0,06	0,03	0,12	0,01	0,06	0,12	0,06
CuL ² NO ₃	0,06	0,25	0,03	0,03	0,004	0,06	0,5	0,5	0,06	0,03
CoL ² Cl ₂	-	-	0,25	-	-	-	0,12	-	-	-
ZnL ² Cl	0,25	-	0,25	-	0,12	-	0,25	-	0,25	-
NiL ² Cl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CuL ³ Cl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CuL ³ NO ₃	0,5	-	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5	-	0,5	0,5
NiL ³ Cl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CoL ³ Cl ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ZnL ³ Cl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Concluzie

1. Screening-ul compușilor noi sintetizați, de origine chimică a permis selecția noilor compuși chimici cu obținerea dozelor optime de acțiune, și s-a demonstrat că manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme, atât gram pozitive cât și gram negative.
2. Cercetările efectuate demonstrează posibilitatea utilizării compușilor noi sintetizați de origine chimică pentru combaterea tulpinilor de microorganisme patogene și servesc, totodată, drept bază științifică în elaborarea de noi remedii antibacteriene și în stabilirea perspectivei de utilizare clinică a lor.
3. Compușii noi sintetizați, de origine chimică, pot fi de mare ajutor în gestionarea maladiilor infecțioase, dar ei, bineînțeles, pot avea și efecte secundare negative, provocate de toxicitatea înaltă a compușilor.

Bibliografie

1. Buiuc D. Microbiologia clinică. București, 1998;435-448.
2. Buiuc D, Nețuț M. Tratat de microbiologie clinică. București, 1999.
3. Chumakov IM, Tsapkov VI, Jeanneau E, et al. Crystal structures of copper(II) chloride, copper(II) bromide and copper(II) nitrat complexes with piridin-2-carbaldehide thiosemicarbazone. *Cryst. Report.* 2008;53(5):786-792.
4. Jehl F, Chomorat M, Weber M, et al. De la antibiogramă la prescripție. Ed. III. București, 2010.
5. Galețchi P, Buiuc D, Plugaru Ș. Ghid practic de microbiologie medicală. Chișinău: Știința, 1997;86-101.
6. Машковский МД. Лекарственные средства. Москва: Новая волна, 2008;1206.
7. Страчунский ЛС, Белоусова ЮБ. Антибактериальная терапия. Москва, 2000.
8. Чумаков ЮМ, Цапков ВИ, Гуля АП. *Коорд. химия.* 2006;32(10):77.
9. Накомото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений. М.: Мир, 1991;257.