

SEARCH FOR EFFECTIVE DRUGS AGAINST PATHOGENIC FLORA IN THE SERIES OF O-*para*-TOLUOYL- β -(MORPHOLIN-1-YL) PROPIOMIDOXIME AND 5-ARYL-3- β -(PIPERIDINE-1-YL)ETHYL- 1,2,4-OXADIAZOLES DERIVATIVES

L.A. Kayukova^{1*}, R.B. Seydakhmetova², A.M. Duisenali¹, A. Yerlanuly¹, A.B. Sartoyeva¹

¹JSC «A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences», Almaty, Kazakhstan

²Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

*E-mail: lkayukova@mail.ru

Abstract. *Introduction.* In the context of the growing resistance of pathogenic microorganisms to traditional antibiotics, as well as the increase in the number of fungal infections, it is important to find new effective agents to combat these threats. *Objectives and tasks.* The work is devoted to the study of antimicrobial and antifungal activity of β -aminopropioamidoxime derivatives. *Methods.* In the chemical part of the work, two groups of compounds were obtained: O-*para*-toluoyl- β -(morpholin-1-yl)propioamidoxime base, hydrochloride, oxalate, citrate and 5-aryl-3- β -(piperidin-1-yl)ethyl-1,2,4-oxadiazoles (aryl: *para*-MeC₆H₄, *para*-BrC₆H₄, *meta*-ClC₆H₄), described earlier. Using *in vitro* microbiological screening, β -aminopropioamidoxime derivatives were tested for antimicrobial (on gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* and on gram-negative bacteria *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), as well as for antifungal activity against the yeast strain *Candida albicans* and mold fungi *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Torulla spp.* *Results.* The β -aminopropioamidoxime derivatives studied by the agar diffusion (well) method and the serial dilution method have pronounced antimicrobial activity. Using serial dilution method it was determined that O-*para*-toluoyl- β -(morpholin-1-yl)propioamidoxime oxalate, with lower toxicity than the reference drugs gentamicin and nystatin (LD₅₀, mg/kg), exhibits equal antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and antifungal activity against *Candida albicans*. *Conclusion.* Antimicrobial and antifungal properties were found in β -aminopropioamidoxime derivatives. O-*para*-toluoyl- β -(morpholin-1-yl)propioamidoxime oxalate was determined as a promising compound for the use in medicine and agriculture.

Key words: O-*para*-toluoyl- β -(morpholin-1-yl)propioamidoxime base and salts, 5-aryl-3- β -(piperidin-1-yl)ethyl-1,2,4-oxadiazoles, antimicrobial activity, antifungal activity.

Kayukova Lyudmila Alexandrovna Doctor of Chemical Sciences, Professor, Chief Researcher;
E-mail: lkayukova@mail.ru

Seydakhmetova Roza Battalovna Candidate of Medical Sciences, Professor;
E-mail: rozabat@mail.ru

Duisenali Aidana Macsutovna Al-Farabi Kazakh National University PhD student, Junior researcher; E-mail: duisenali-a@mail.ru

Erlanuly Azamat Abai Kazakh National Pedagogical University master's student; E-mail: azaraze8575@mail.ru

Sartoyeva Aruzhan Bakhtiyerkuzu Bachelor, engineer; E-mail: aruzhansartaeva01@gmail.com

Citation: Kayukova L.A., Seydakhmetova R.B., Duisenali A.M., Yerlanuly A., Sartoyeva A.B. Search for effective drugs against pathogenic flora in the series of o-*para*-toluoyl- β -(morpholin-1-yl)propioamidoxime and 5-aryl-3- β -(piperidine-1-yl)ethyl-1,2,4-oxadiazoles derivatives. *Chem. J. Kaz.*, 2025, 1(89), 129-139. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2025-1.2710-1185.13>

ПОИСК ПРЕПАРАТОВ, ЭФФЕКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ПАТОГЕННОЙ ФЛОРЫ, В РЯДАХ ПРОИЗВОДНЫХ О-*para*-ТОЛУОИЛ-β-(МОРФОЛИН-1-ИЛ) ПРОПИОАМИДОКСИМА И 5-АРИЛ-3-β-(ПИПЕРИДИН-1-ИЛ)ЭТИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ»

Л.А. Каюкова^{1*}, Р.Б. Сейдахметова², А.М. Дүйсенәлі¹, А. Ерланұлы¹, А.Б. Сартоева¹

¹АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова», Алматы, Казахстан

²НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Казахстан

*E-mail: lkaikova@mail.ru

Резюме. Введение. В условиях растущей устойчивости патогенных микроорганизмов к традиционным антибиотикам, а также увеличения числа грибковых инфекций, важно находить новые эффективные агенты для борьбы с этими угрозами. Цели и задачи. Работа посвящена исследованию антимикробной и антигрибковой активности производных β-аминопропиоамидоксимов. Методы. В химической части работы получено две группы соединений: основание, гидрохлорид, оксалат, цитрат О-*para*-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима и 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолы (арил: *para*-MeC₆H₄, *para*-BrC₆H₄, *meta*-ClC₆H₄), описанные ранее. С помощью *in vitro* микробиологического скрининга проведено тестирование производных β-аминопропиоамидоксимов на антимикробную (на грамположительных бактериях *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и на грамотрицательных бактериях *Escherichia coli*, *Pseudomonasa eruginosa*), а также на антигрибковую активность в отношении штамма дрожжевого грибка *Candida albicans* и плесневых грибов *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Torulla spp.* Результаты. Изученные методом диффузии в агар (лунок) и методом серийных разведений производные β-аминопропиоамидоксимов обладают выраженной антимикробной и умеренно-выраженной антигрибковой активностью. Методом серийных разведений определено, что оксалат О-*para*-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима, при меньшей, чем эталонные препараты гентамицин и нистатин токсичности (LD₅₀, мг/кг), проявляет равную с ними антимикробную активность на *Staphylococcus aureus* и антигрибковую активность на *Candida albicans*. Заключение. У производных β-аминопропиоамидоксимов обнаружены антимикробные и противогрибковые свойства. Оксалат О-*para*-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима определен как соединение, перспективное для применения в медицине и сельском хозяйстве.

Ключевые слова: основание и соли О-*para*-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима, 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолы, антимикробная активность, антигрибковая активность.

| | |
|-------------------------------|--|
| Каюкова Людмила Александровна | Доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник |
| Сейдахметова Роза Батталовна | Кандидат медицинских наук, профессор |
| Дүйсенәлі Айдана Мақсұтқызы | PhD докторант КазНУ им. Аль Фараби, младший научный сотрудник |
| Ерланұлы Азамат | Магистрант Казахского Национального педагогического университета им. Абая, инженер |
| Сартоева Аружан Бахтиёрқызы | Бакалавр, инженер |

1. Введение

Неправильное использование антибиотиков в медицине и недостаточный контроль инфекций привели к появлению резистентных штаммов, которые представляют серьезную угрозу общественному здравоохранению и мировой экономике. Поиск антигрибковых препаратов для использования в сельском хозяйстве и медицине также является актуальным. Поэтому исследования и разработки нового поколения

антимикробных и антигрибковых препаратов для смягчения распространения устойчивости к антибиотикам стали императивом [1–6].

Гентамицин, относящийся к классу аминогликозидов, часто применяется как эталон в исследованиях новых антимикробных препаратов (рисунок 1).

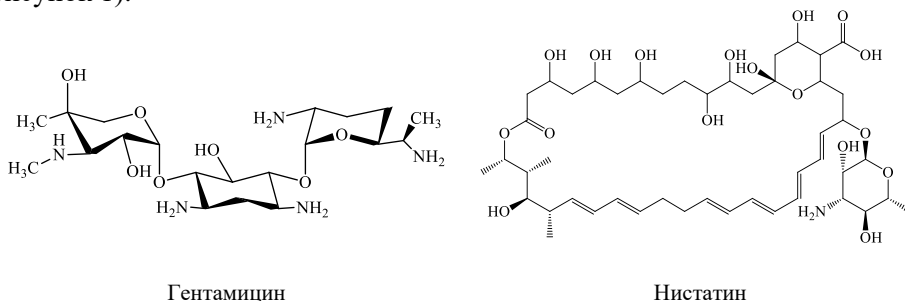


Рисунок 1 – Эталонные препараты при антимикробном и противогрибковом скрининге

Однако гентамицин может вызвать некоторые серьезные проблемы со здоровьем. Недостатками гентамицина являются невысокая активность, побочные эффекты и высокая токсичность [7]. Терапия гентамицином связана с потенциальной нейротоксичностью, ототоксичностью и нефротоксичностью [8,9]. Токсичность гентамицина (LD_{50}) составляет 450 мг/кг [10,11].

В качестве эталонного противогрибкового препарата в работе был использован нистатин — противогрибковый препарат, относящийся к полиеновым ионофорам, используемый для лечения кожных, слизистых и желудочно-кишечных грибковых инфекций, особенно вызванных грибами рода *Candida* [12] (рисунок 1). Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты нистатина включают раздражение полости рта и сенсibilизацию [13]. Токсичность нистатина (LD_{50}) при внутривенном введении у мышей составляет ~200 мг/кг [14].

С целью поиска новых антимикробных и антигрибковых средств нами выполнен *in vitro* скрининг производных β -аминопропиоамидоксимов (**2a–d** и **3a–c**) на патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмах, и на дрожжевом и трех пресневых грибах (схема).

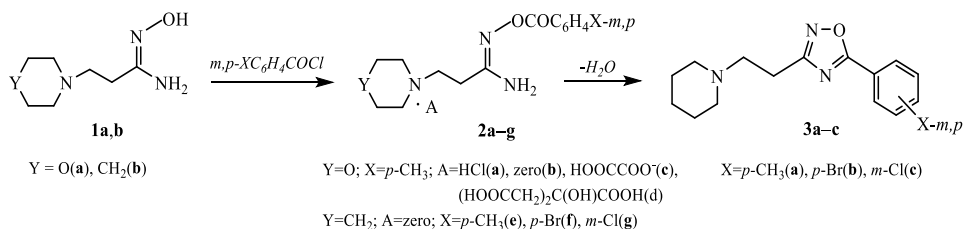


Схема – Синтез производных *O*-пара-толуоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**2a–d**) и 5-арил-3- β -(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов (**3a–c**)

2. Экспериментальная часть

2.1. Экспериментальная химическая часть

Синтез соединений **2a–d** осуществлен с умеренными и высокими выходами (62–90%) [15]; группа 1,2,4-оксадиазолов **3a–c** получена с выходами 43–80% [16]. Выходы, физико-химические характеристики и ИК и ^1H и ^{13}C ЯМР спектральные данные полученных соединений соответствуют описанным ранее. Все соединения являются водорастворимыми.

2.2. Экспериментальная биологическая часть

In vitro антимикробный и антигрибковый скрининг основания, гидрохлорида, оксалата и цитрата *O*-пара-толуоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**2a–d**) и 5-арил-3-(β -пиперидино)этил-1,2,4-оксадиазолов (**3a–c**) на референтных тест-микроорганизмах: факультативно-анаэробных грамположительных кокках *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, аэробных грамположительных спорообразующих палочках *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамотрицательных палочках факультативных анаэробов *Escherichia coli* ATCC 25922, аэробных *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, на дрожжевом грибе *Candida albicans* ATCC 10231 проделан двумя стандартными методами: методом диффузии в агар и методом серийных разведений с определением минимальной ингибирующей концентрации. Оценка антигрибковой активности β -аминопропиоамидоксимов (**2a–d** и **3a–c**) в отношении штаммов плесневых грибов *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Torulla spp.* выполнена методом диффузии в агар [17]. Тест-штаммы микроорганизмов, использованные в исследовании, получены из Американской коллекции типовых культур.

Испытание каждого соединения в отношении вышеуказанных тест-штаммов бактерий и грибов проводилось в 3-х параллельных экспериментах. Результаты исследования усредняли по данным трех экспериментов.

Статистическая обработка основана на методах параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки и определением достоверности различий $p < 0.05$ по сравнению с группой контроля.

3. Результаты

3.1 Химическая часть

Все соединения: производные *O*-пара-толуоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**2b–d**), за исключением соединения **2a**, и 5-арил-3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолы (**3a–c**), прошедшие *in vitro* антибактериальный и антигрибковый скрининг, являются водорастворимыми, что является выигрышным обстоятельством при разработке средств для медицинского и сельско-хозяйственного применения.

β -(Морфолин-1-ил)пропиоамидоксим (**1a**) получен методом one-pot; первой стадией которого была реакция морфолина с акрилонитрилом в этаноле с образованием β -(морфолин-1-ил)пропионитрила с последующей реакцией с гидроксиламином в этой же реакционной среде. Амидоксим **1a** выделен с выходом 66%. Реакция β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**1a**) и *para*-толуоилхлорида в EtOAc привела к образованию гидрохлорида (**2a**) с выходом 83%. Оксалат *O-para*-толуоил- β -морфолинопропиоамидоксима (**2c**) синтезирован взаимодействием эквивалентных количеств основания *O-para*-толуоил- β -морфолинопропиоамидоксима (**2b**) и щавелевой кислоты при кипячении в ацетоне с выходом 62%. Используя этот же метод, при взаимодействии основания **2b** с лимонной кислотой образован цитрат *O-para*-толуоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (**2d**) с выходом 90% [15].

5-Арил-3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолы (**3a-c**) синтезируются дегидратацией *O*-ароил-(2-пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимов **2e-g** в ДМФА при 70°C с выходами 64–77% (Схема) [16].

3.2 Антимикробные и антигрибковые исследования библиотеки β -аминопропиоамидоксимов **2a-d** и **3a-c**

В результате *in vitro* антибактериального и антигрибкового исследования установлено, что испытанные образцы **2a-d** и **3a-c** проявляют антибактериальную активность в отношении грамположительных тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, и грамотрицательной палочки *Escherichia coli*, как методом диффузии в агар(лунок), так и методом серийных разведений (рисунки 2 и 3).

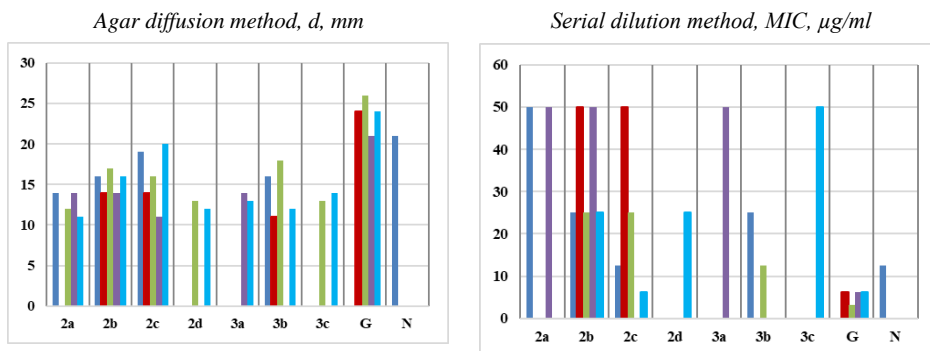
Метод диффузии в агар. Выраженную антимикробную активность среднего уровня со значением диаметра зоны задержки роста бактерий от 11±0.1 мм до 20±0.1 мм, не превышающую активность эталона гентамицина на *Staphylococcus Aureus* ATCC 653824 (24 ± 0.1мм), на *Bacillus subtilis* ATCC6633 (21 ± 0.2мм), на *Escherichia coli* ATCC 25922(26 ± 0.1мм), на *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853(24±0.1мм), проявляют почти все протестированные соединения.

При изучении антигрибковой активности в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans* выявлено, что соединения **2a-c**, **3a** имеют диаметр зоны задержки роста от 14±0.1мм до 19±0.1мм и квалифицируются как соединения с умеренно выраженной активностью. Активность эталона нистатина на дрожжевом грибе *Candida albicans* составляет 21 ± 0.2мм.

Метод серийных разведений. Обнаружено, что при тестировании методом серийных разведений в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* соединения **2b**, **2c** и **3a** имеют минимальные ингибирующие концентрации в пределах 6.3–12.5 мкг/мл. Соединение **3c** проявило слабую антибактериальную активность в отношении *Bacillus subtilis* ATCC 6633 с МИК 50 мкг/мл. Соединения **2b**, **2c** в отношении

Pseudomonas aeruginosa ATCC27853 имеют слабую антибактериальную активность с МИК в 50 мкг/мл, тогда как эталонный препарат гентамицин имеет МИК 6.3 мкг/мл.

Антигрибковую активность в отношении дрожжевого грибка *Candida albicans* ATCC 10231 проявили соединения **2a–c**, **3a** с МИК в пределах 12.5–25 мкг/мл; эталонный препарат нистатин при тестировании на этом микроорганизме имеет это значение как 12.5 мкг/мл.



Designations: ■ *Staphylococcus Aureus*; ■ *Bacillus subtilis*; ■ *Escherichia coli*;
■ *Pseudomonas aeruginosa*; ■ *Candida albicans*; G – gentamicin; N – nystatin.

Рисунок 2 – Антимикробная и антигрибковая активность соединений **2a–d** и **3a–c**, определенные методом диффузии в агар (d, мм) и методом серийных разведений (МИК, мкг/мл).

Таким образом, оба использованных для *in vitro* антимикробного и антигрибкового скрининга метода показали, что производные β -аминопропиоамидоксимов обладают выраженной антимикробной и умеренно-выраженной антигрибковой активностью. Причем метод серийных разведений позволил более определенно выявить оксалат *O-napa*-толуоил- β -морфолинопропиоамидоксима (**2c**), имеющий равную с гентамицином активность на штамме *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и равную с нистатином противогрибковую активность на дрожжевом грирке *Candida albicans* ATCC 10231. При этом соединение **2c** имеет меньший в 1.7 раза, чем гентамицин и меньший в 3.75 раз, чем нистатин показатель токсичности LD₅₀ 750 мг/кг [20]. Это соединение стало предметом патента на полезную модель [21].

Метод диффузии в агар в отношении плесневых грибов. In vitro антигрибковый скрининг библиотеки соединений **2a–d** и **3a–c**, выполнен методом диффузии в агар в отношении плесневых грибов. *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Torulla spp.* Эталонный препарат нистатин в концентрации 0.01 мг/мл имеет диаметр задержки зон бактериального роста в 16±0.1, 16±0.1 и 15±0.2 мм, соответственно.

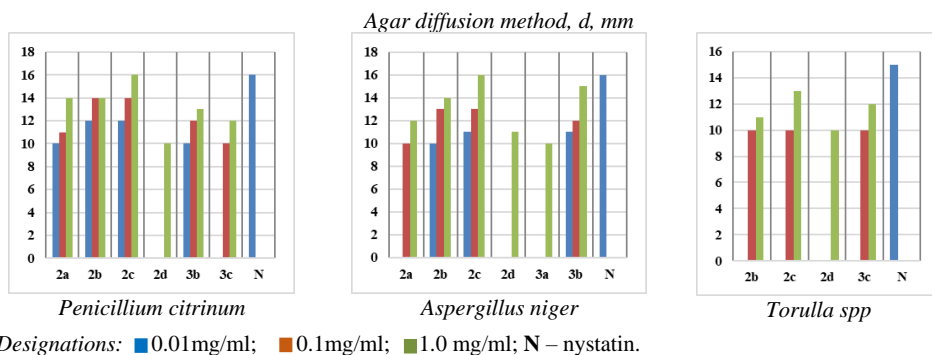


Рисунок 3 – Антигрибковая активность соединений **2a–d** и **3a–c** в отношении плесневых грибов *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Torulla spp.*, определенная методом диффузии в агар (d, мм).

Выявлено, что соединения **2a**, **2c** и **3a** при минимальном разведении 0.01 мг/мл проявили более выраженную бактериостатическую активность к двум первым плесневым грибкам, чем остальные соединения, что составило 10–12 мм, 11–12 мм и 10–11 мм, соответственно. При этом в отношении плесневого грибка *Torulla spp.* антигрибковую активность с диаметром задержки зон бактериального роста в 10 мм лишь при разведении 0.1 мг/мл показали **2b**, **2c** и **3a** (рисунок 3).

В данной работе *in vitro* тестирование на патогенных микроорганизмах прошли две разных структурных группы: соли и основание О-эфира β-аминопропиоамидоксима и 5-арил-3-β-аминоэтил-1,2,4-оксадиазолы. Корреляция структура-активность, как наглядно представлено на рисунке 3, при определении активности методом диффузии в агар и методом серийных разведений, при сравнении активностей О-эфиров (**2a–d**) и 1,2,4-оксадиазолов (**3a–c**), показывает, что первая группа соединений, проявляет более выраженную активность на большем числе штаммов, чем вторая группа.

Также концентрационная диаграмма на рисунке 3 в отношении плесневых грибов показывает, что группа О-эфиров (**2a–c**) в диско-диффузионном методе проявляет бактериостатическую активность при значениях диаметра подавления бактериального роста в 10–12 мм на *Penicillium citrinum* и *Aspergillus niger* при меньших концентрациях в 0.01 мг/мл, чем группа 1,2,4-оксадиазолов (**3b,c**) с диаметром подавления бактериального роста в 10–12 мм лишь при концентрациях в 0.1 мг/мл.

Отсюда можно сделать вывод, что более вероятен поиск активных антимикробных и противогрибковых препаратов в группе О-эфиров β-аминопропиоамидоксимов, чем в группе 5-арил-3-β-аминоэтил-1,2,4-оксадиазолов.

4. Заключение

Испытанные производные β -аминопропиоамидоксимов получены технологичным синтезом и являются водорастворимыми; это имеет важное значение при разработке лекарственных препаратов и средств защиты растений. *In vitro* тестирование прошли две разных структурных группы: соли и основание О-эфира β -аминопропиоамидоксима и 5-арил-3- β -аминоэтил-1,2,4-оксадиазолы. Корреляция структура-активность показывает, что первая группа соединений проявляет более выраженную антимикробную и антигрибковую активность на большем числе штаммов, чем вторая группа, что может служить отправной точкой при выборе направления поиска новых антимикробных и антигрибковых препаратов среди производных β -аминопропиоамидоксимов. Метод стандартных разведений позволил наиболее точно определить оксалат О-пара-толуоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима, как перспективное соединение с избирательной антимикробной активностью на штамме *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и с противогрибковой активностью на дрожжевом грибе *Candida albicans* ATCC 10231.

Полученные результаты демонстрируют потенциал этих соединений в качестве эффективных антимикробных и антигрибковых терапевтических агентов в медицинской практике и в агрономии.

Финансирование: Работа выполнена по программе ПЦФ с ИРН BR21882220.

Конфликт интересов: Конфликт интересов между авторами отсутствует.

ПАТОГЕНИЯЛЫҚ ФЛОРАДЫ ЕМДЕУ ҮШІН ТИІМДІ ДӘРІЛЕРДІ ІЗДЕУ О-ПАРА-ТОЛУОЙЛ- β -(МОРФОЛИН-1-ИЛ)ПРОПИОАМИДОКСИМ ЖӘНЕ 5-АРИЛ-3- β -(ПИПЕРИДИН-1-ИЛ)ЭТИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛДАР ТУЫНДЫҚТАР ТІЗІМІНДЕ

Л.А. Каюкова^{1*}, Р.Б. Сейдахметова², А.М. Дүйсенәлі¹, А. Ерланұлы¹, А.Б. Сартоева¹

¹«Ә.Б.Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы, Қазақстан

²Қарағанды медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан

*E-mail: lkayukova@mail.ru

Түйіндеме. *Кіріспе.* Патогендік микроорганизмдердің дәстүрлі антибиотиктерге төзімділігінің өсуімен, сондай-ақ саңырауқұлақ инфекцияларының санының өсуімен осы қауіптермен күресу үшін жаңа тиімді агенттерді табу маңызды. *Мақсаттар мен міндеттер.* Жұмыс β -аминопропиоамидоксим туындыларының микробқа қарсы және зеңге қарсы белсенділігін зерттеуге арналған. *Әдістер.* Жұмыстың химиялық бөлімінде косылыстардың екі тобы алынды: негіз, гидрохлорид, оксалат, О-пара-толуоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим цитраты және 5-арил-3- β -(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолдар (арил: пара- MeC_6H_4 , пара- BrC_6H_4 , мета- ClC_6H_4), жоғарыда сипатталған. *In vitro* микробиологиялық скринингті пайдалана отырып, β -аминопропиоамидоксим туындылары микробқа қарсы белсенділікке (грам оң бактериялар *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* және грам теріс бактериялар *Escherichia coli*, *Pseudomonasa eruginosa*), сондай-ақ саңырауқұлақтарға қарсы белсенділікке сыналған және зең саңырауқұлақтары *Penicillium citrinum*, *Aspergillus niger*, *Torulla spp.* Сериялық сұйылту әдісімен о-пара-толуоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимнің оксалаты гентамицин мен уытты нистатинінің (LD50, мг/кг) эталондық препараттарынан аз болса, *Staphylococcus aureus*-та олармен бірдей микробқа қарсы белсенділікті және *Candida albicans* саңырауқұлаққа қарсы белсенділікті көрсететіні анықталды. *Қорытынды.* β -аминопропиоамидоксим туындыларында микробқа қарсы

және саңырауқұлаққа қарсы қасиеттері бар. *O*-*para*-толуойл-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимнің оксалаты медицина мен ауыл шаруашылығында қолдануға перспективалы қосылыс ретінде анықталған.

Түйін сөздер: *O*-*para*-толуойл-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим негізі және тұздары, 5-арил-3-β-(пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолдар, микробқа қарсы белсенділік, зенге қарсы белсенділігі.

| | |
|--------------------------------------|--|
| Каюкова Людмила Александровна | <i>Химия ғылымдарының докторы, профессор, бас ғылыми қызметкер</i> |
| Сейдахметова Роза Батталовна | <i>медицина ғылымдарының кандидаты, профессор</i> |
| Дүйсенәлі Айдана Мақсұтқызы | <i>Әл Фараби атындағы ҚазҰУ-нің PhD докторанты. Кіші ғылыми қызметкер</i> |
| Ерланұлы Азамат | <i>Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университетінің магистранты, инженер</i> |
| Сартоева Аружан Бахтиёрқызы | <i>Бакалавр, инженер</i> |

Список литературы

1. León-Buitimea A., Garza-Cárdenas C.R., Garza-Cervantes J.A., Lerma-Escalera J.A., Morones-Ramírez J.R. The Demand for New Antibiotics: Antimicrobial Peptides, Nanoparticles, and Combinatorial Therapies as Future Strategies in Antibacterial Agent Design. *Front. Microbiol.*, **2020**, *11*, 1–20. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01669.
2. STOCKWELL V.O., DUFFY B. USE OF ANTIBIOTICS IN PLANT AGRICULTURE. *REV. SCI. TECH.*, **2012**, *1*, 199–210. DOI: 10.20506/RST.31.1.2104
3. Larkins-Ford J., Degefu Y.N., Van Nhi, Sokolov A., Aldridge B.B. Design principles to assemble drug combinations for effective tuberculosis therapy using interpretable pairwise drug response measurements. *Cell Reports Medicine*, **2022**, *3*, No.9, 100737. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100737>
4. Saleh P., Abbasalizadeh S., Rezaeian S., Naghavi-Behzad M., Piri R., Pourfeizi H.H. Gentamicin-mediated ototoxicity and nephrotoxicity: A clinical trial study. *NMJ*, **2016**, *57*, No. 6, 347–352. DOI: 10.4103/0300-1652.193861.
5. Gentamicin (WHO Food Additives Series 34). First Draft prepared by Dr. G. Roberts. Commonwealth Department of Human Services and Health. Canberra, Australia. International Peer Reviewed Chemical Safety Information. <https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v34je06.htm>
6. Safety data sheet. According to the Hazardous Products Regulations Mometasone / Clotrimazole / Gentamicin Formulation Version 4.11 Revision Date: 09.30.2023. SDS Number: 412812-00022. Date of last issue: 04.04.2023. Date of first issue: 12.14.2015.
7. Rotov K.A., Meshherjakov A.A., Snatenkov E.A., Zamarin A.A., Simakova N.A., Perepjolkina A.I. Evaluation of acute toxicity of liposomal gentamicin sulfate. *Uspehisovremennogoestestvoznaniya*, **2003**, № 7, 120–121.
8. Shukla P.K., Pratiksha Singh, Ravindra Kumar Yadav, Shukla P.K., Pratiksha Singh, Ravindra Kumar Yadav, Smriti Pandey, and Shome S. Bhunia. Past, Present, and Future of Antifungal Drug Development. // In book: Topics in Medicinal Chemistry. – **2016**.
9. ROBBINS N., WRIGHT G.D., COWEN L.E. ANTIFUNGAL DRUGS: THE CURRENT ARMAMENTARIUM AND DEVELOPMENT OF NEW AGENTS. *MICROBIOL SPECTR.* **2016**, *4*, NO. 5. DOI: 10.1128/MICROBIOLSPEC.FUNK-0002-2016.
10. Marcianò D., Mizzotti C., Maddalena G., Toffolatt S.L. The Dark Side of Fungi: How They Cause Diseases in Plants. *Frontiers for Young Minds*, **2021**, *9*, 560315. DOI: 10.3389/frym.2021.560315.
11. PETRASCH S., KNAPP S.J., VAN KAN J., BLANCO-ULATE B. GREY MOULD OF STRAWBERRY, A DEVASTATING DISEASE CAUSED BY THE UBIQUITOUS NECROTROPHIC FUNGAL PATHOGEN *BOTRYTIS CINEREA*. *MOL. PLANT PATHOL.*, **2019**, *20*, NO. 6, 877–892. DOI: 10.1111/MPP.12794.
12. Nystatin: Uses, Interaction, Mechanism of Action | DrugBank Accession Number DB00646. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00646>
13. Product Information. Nystatin (nystatin). 2022. – "Paddock Laboratories Inc".

14. Nystatinwww.drugfuture.com [accessed 21.09.2024]
9. ROBBINS N., WRIGHT G.D., COWEN L.E. ANTIFUNGAL DRUGS: THE CURRENT ARMAMENTARIUM AND DEVELOPMENT OF NEW AGENTS. *MICROBIOL SPECTR.* **2016**, *4*, NO. 5. DOI: 10.1128/MICROBIOLSPEC.FUNK-0002-2016.
15. Каюкова Л.А., Байтурсынова Г.П., Пралиев К.Д., Кемельбеков У.С. Фармакологически приемлемые химические формы *O*-*para*-толуоил- β -морфолинопропиоамидоксима. *Хим. Журн. Каз.*, **2012**, № 3, 69–76.
16. Kayukova L.A., Uzakova A.B., Vologzhanina A.V., Akatan K., Shaymardan E., Kabdrakhmanova S.K. Rapid Boulton–Katritzky rearrangement of 5-aryl-3-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazoles upon exposure to water and HCl. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2018**, *54*, № 6, 1–7. DOI:10.1007/s10593-018-2321-z.
17. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Под ред. Миронова А.Н. Часть.1. Москва, Гриф и К., **2012**. 944 с.
18. Каюкова Л.А., Байтурсынова Г.П., Токсанбаева Б.Т., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Сумесинова К.М. Фармакологически приемлемые соли *O*-*para*-толуоил-(β -морфолин-1-ил)пропиоамидоксима в качестве соединений с противотуберкулезной активностью против чувствительных и устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. Патент на полезную модель РК № 2592, **2018**.
19. Каюкова Л.А., Ерланұлы А., Сартоева А.Б., Сейдахметова Р.Б. Применение оксалата *O*-*para*-толуоил-(β -морфолин-1-ил)пропиоамидоксима в качестве соединения с антибактериальной и противогрибковой активностью. Патент на полезную модель РК № 9846, **2024**.

References

1. León-Buitimea A., Garza-Cárdenas C.R., Garza-Cervantes J.A., Lerma-Escalera J.A., Morones-Ramírez J.R. The Demand for New Antibiotics: Antimicrobial Peptides, Nanoparticles, and Combinatorial Therapies as Future Strategies in Antibacterial Agent Design. *Front. Microbiol.*, **2020**, *11*, 1–20. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01669.
2. STOCKWELL V.O., DUFFY B. USE OF ANTIBIOTICS IN PLANT AGRICULTURE. *REV. SCI. TECH.*, **2012**, *1*, 199–210. DOI: 10.20506/RST.31.1.2104
3. Shukla P.K., Pratiksha Singh, Ravindra Kumar Yadav, Shukla P.K., Pratiksha Singh, Ravindra Kumar Yadav, Smriti Pandey, and Shome S. Bhunia. Past, Present, and Future of Antifungal Drug Development. // In book: Topics in Medicinal Chemistry. – **2016**.
4. ROBBINS N., WRIGHT G.D., COWEN L.E. ANTIFUNGAL DRUGS: THE CURRENT ARMAMENTARIUM AND DEVELOPMENT OF NEW AGENTS. *MICROBIOL SPECTR.* **2016**, *4*, NO. 5. DOI: 10.1128/MICROBIOLSPEC.FUNK-0002-2016.
5. Marciánò D., Mizzotti C., Maddalena G., Toffolatt S.L. The Dark Side of Fungi: How They Cause Diseases in Plants. *Frontiers for Young Minds*, **2021**, *9*, 560315. DOI: 10.3389/frym.2021.560315.
6. PETRASCH S., KNAPP S.J., VAN KAN J., BLANCO-ULATE B. GREY MOULD OF STRAWBERRY, A DEVASTATING DISEASE CAUSED BY THE UBIQUITOUS NECROTROPHIC FUNGAL PATHOGEN *BOTRYTIS CINEREA*. *MOL. PLANT PATHOL.*, **2019**, *20*, NO. 6, 877–892. DOI: 10.1111/MPP.12794.
7. Larkins-Ford J., Degefu Y.N., Van Nhi, Sokolov A., Aldridge B.B. Design principles to assemble drug combinations for effective tuberculosis therapy using interpretable pairwise drug response measurements. *Cell Reports Medicine*, **2022**, *3*, No.9, 100737. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100737>
8. Saleh P., Abbasalizadeh S., Rezaeian S., Naghavi-Behzad M., Piri R., Pourfeizi H.H. Gentamicin-mediated ototoxicity and nephrotoxicity: A clinical trial study. *NMJ*, **2016**, *57*, No. 6, 347–352. DOI: 10.4103/0300-1652.193861.
9. Gentamicin (WHO Food Additives Series 34). First Draft prepared by Dr. G. Roberts. Commonwealth Department of Human Services and Health. Canberra, Australia. International Peer Reviewed Chemical Safety Information. <https://incchem.org/documents/jecfa/jecmono/v34je06.htm>
10. Safety data sheet. According to the Hazardous Products Regulations Mometasone / Clotrimazole / Gentamicin Formulation Version 4.11 Revision Date: 09.30.2023. SDS Number: 412812-00022. Date of last issue: 04.04.2023. Date of first issue: 12.14.2015.

11. Rotov K.A., Meshherjakov A.A., Snatnikov E.A., Zamarin A.A., Simakova N.A., Perepjolkin A.I. Evaluation of acute toxicity of liposomal gentamicin sulfate. *Uspehi sovremenogo estestvoznaniya*, **2003**, № 7, 120–121.
12. Nystatin: Uses, Interaction, Mechanism of Action [DrugBank Accession Number DB00646. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00646>
13. Product Information. Nystatin (nystatin). 2022. – "Paddock Laboratories Inc".
14. Nystatin www.drugfuture.com [accessed 21.09.2024]
9. ROBBINS N., WRIGHT G.D., COWEN L.E. ANTIFUNGAL DRUGS: THE CURRENT ARMAMENTARIUM AND DEVELOPMENT OF NEW AGENTS. *MICROBIOL SPECTR.* **2016**, 4, NO. 5. DOI: 10.1128/MICROBIOLSPEC.FUNK-0002-2016.
15. Kayukova L.A., Bajtursynova G.P., Praliyev K.D., Kemel'bekov U.S. Pharmacologically acceptable chemical forms of *O*-*para*-toluoyl- β -morpholinopropioamidoxime *Chem. J. Kaz.*, **2012**, № 3, 69–76. (In Russ.).
16. Kayukova L.A., Uzakova A.B., Vologzhanina A.V., Akatan K., Shaymardan E., Kabdrakhmanova S.K. Rapid Boulton–Katritzky rearrangement of 5-aryl-3-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazoles upon exposure to water and HCl. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2018**, 54, № 6, 1–7. DOI: 10.1007/s10593-018-2321-z.
17. *Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products]. Ed. Mironov A.N. Part.1. Moscow, Grif and K., **2012**. 944 p. (In Russ.).
18. Patent for utility model of the Republic of Kazakhstan No. 2592. *Farmakologicheski priemlyemye soli O*-*para*-toluoyl-(β -morfolin-1-il)propioamidoksima v kachestve soedinenij s protivotuberkuleznoj aktivnost'yu protiv chuvstvitel'nyh i ustojchivyh shtammov *M. tuberculosis* [Pharmacologically acceptable salts of *O*-*para*-toluoyl-(β -morpholin-1-yl)propioamidoxime as compounds with antitubercular activity against sensitive and resistant strains of *M. tuberculosis*]. Kayukova L.A., Bajtursynova G.P., Toksanbayeva B.T., Bismilda V.L., Chingisova L.T., Sumesinova K.M. **2018**. (In Russ.).
19. Patent for utility model of the Republic of Kazakhstan No. 9846. *Primenenie oksalata O*-*para*-toluoyl-(β -morfolin-1-il)propioamidoksima v kachestve soedineniya s antibakterial'noj i protivogribkovoj aktivnost'yu [Use of *O*-*para*-toluoyl-(β -morpholin-1-yl)propioamidoxime oxalate as a compound with antibacterial and antifungal activity]. Kayukova L.A., Erlanly A., Sartoyeva A.B., Sejdahmetova R.B. **2024**. (In Russ.).