

УДК 578.72

О.Ю. Зінченко, Т.О. Філіпова, Л.Г. Клочко

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна,
e-mail: farmikr@ukr.net

ОЦІНКА ПОТЕНЦІЙНОЇ ПРОТИВІРУСНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ N-БЕНЗІМІДАЗОЛ-СУЛЬФОНАМІДУ НА МОДЕЛІ «ФАГ-БАКТЕРІЯ»

Мета. Визначення потенційної противірусної активності похідних N-бензімідазол-сульфонамідів на моделі «фаг-бактерія». **Методи.** У роботі використано 5 похідних N-бензімідазол-сульфонамідів. Методом серійних розведень визначено їх антибактеріальні властивості щодо *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Модифікованим методом Грація визначено вплив похідних на літичну активність комерційних фагів, специфічних щодо бактерій тест-штамів. **Результати.** У досліджених сполук виявлено здатність до пригнічення росту *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 на 41–45% та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 – до 35% у середовищі Luria-Bertani. N-(1H-бензімідазол-2-іл)-бензенсульфонамід та N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-бромо-бензенсульфонамід знижували літичну активність як стафілококового, так і псевдомонадного фагів. N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-нітро-бензенсульфонамід викликав збільшення кількості негативних колоній стафілококового та псевдомонадного фагів на 28,4 та 35,5% відповідно. **Висновок.** N-(1H-бензімідазол-2-іл)-бензенсульфонамід та N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-бромо-бензенсульфонамід володіють потенційною противірусною активністю щодо ДНК-вірусів. N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-нітро-бензенсульфонамід посилює продукцію фагових часток.

Ключові слова: противірусна активність, похідні N-бензімідазол-сульфонамідів, фаг, літична активність.

Етіотропна терапія вірусних інфекцій на сьогодні залишається одним з викликів сучасній медицині. За останні десятиріччя досягнуто значних успіхів у лікуванні ВІЛ-інфекції та герпесвірусних інфекцій. Однак для широкого кола захворювань, викликаних вірусами, доступною залишається переважно симптоматична терапія, що наочно продемонструвала пандемія, викликана SARS-CoV-2. Поширеним підходом до розробки противірусних засобів є ретаргетинг існуючих лікарських препаратів, який не завжди забезпечує ефективність та безпечність лікування. Отже, пошук нових антивірусних агентів не втрачає своєї актуальності.

Скринінг сполук щодо їх здатності пригнічувати активність вірусів є досить складною задачею, вимагає задіяння значних ресурсів та несе потенційну небезпеку для дослідника. У такій ситуації раціональним є винайдення



безпечних, швидких та недорогих моделей. Низкою авторів для первинного тестування нових речовин запропонована система «бактеріофаг-бактерія» [5, 6, 10, 12–15].

Сульфонаміди складають важливий клас лікарських засобів, які належать до кількох типів фармакологічних агентів, що володіють антибактеріальною, антикарбоангідразною, сечогінною, гіпоглікемічною, антитиреоїдною та протипухлинною активністю. У лікуванні інфекційних захворювань сульфонаміди традиційно застосовуються як антибактеріальні агенти. Тим не менш, було встановлено, що велика кількість структурно нових сульфаніламідних похідних демонструє суттєву противірусну активність *in vitro* та *in vivo*. Деякі клінічно застосовувані інгібітори ВІЛ-протеази (ампренавір) або сполуки, що знаходяться на стадії клінічних випробувань (тикранавір, ТМС-126, ТМС-114 та ін.) містять сульфаніламідні компоненти в своїх молекулах [8]. Також є дані про декілька нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ або інгібіторів інтегрази ВІЛ, що містять сульфаніламідні групи. Інший підхід до інгібування репродукції ретровірусів, включаючи ВІЛ, спрямований на викид йонів цинку з так званих вірусних цинкових пальців, що має наслідком гальмування реплікації вірусу без виникнення мутацій, які могли б призвести до фенотипової стійкості до лікарських засобів. Більшість сполук з антивірусною активністю, що мають цей механізм дії, містять у своїх молекулах первинні сульфаніламідні групи. Нарешті, деякі низькомолекулярні антагоністи хемокінів, що діють як інгібітори проникнення ВІЛ, також мають сульфаніламідні функціональні групи у своїй структурі [19]. Отже, розглядати сульфонаміди як сполуки з потенційною противірусною активністю є цілком обґрунтованим.

Метою даної роботи було визначення потенційної антивірусної активності похідних N-бензімідазол-сульфонаміду на моделі «фаг-бактерія».

Матеріали та методи дослідження

У роботі досліджували активність 5 сполук, похідних N-бензімідазол-сульфонаміду, будову яких наведено в табл. 1.

Сполуки синтезовані в Біотехнологічному науково-навчальному центрі Одеського національного університету імені І. І. Мечникова. Їх чистоту оцінювали з використанням хроматографічних методів, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Досліджені похідні представляли собою кристалічні субстанції білого кольору без запаху, нерозчинні у воді.

Протифазову дію досліджуваних сполук перевіряли на модельних системах *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 – полівалентний стафілококовий бактеріофаг та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 – псевдомонадний бактеріофаг. Штами бактерій отримані з музею культур мікроорганізмів Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України.

В експериментах використовували комерційні препарати бактеріофагів – «Бактеріофаг стафілококовий» та «Бактеріофаг псевдомонас аеругіноза» (НПО «Мікроген», Росія).

Для того, щоб виключити пригнічення росту бактеріальних культур досліджуваними похідними попередньо оцінювали антибактеріальну актив-

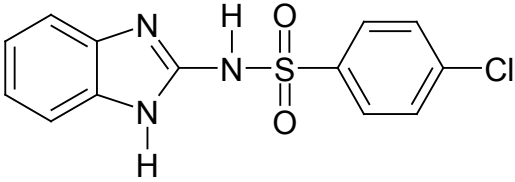
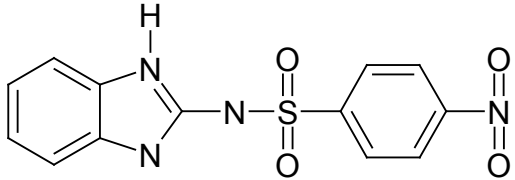
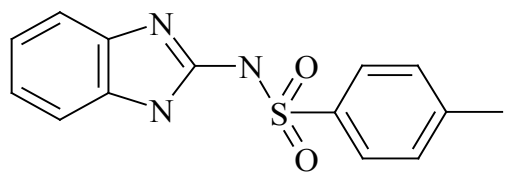
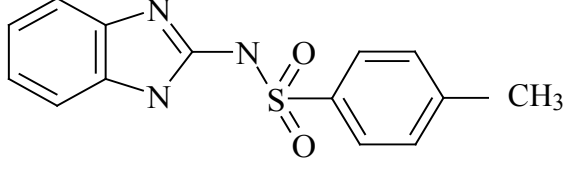
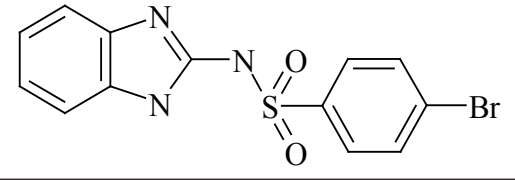


Таблиця 1

Будова досліджуваних похідних N-бензімідазол-сульфонамідів

Table 1

Molecule structure of N-benzimidazole-sulfonamide derivatives

№	Будова молекули	Назва
I		N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-хлоробензенсульфонамід
II		N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-нітро-бензенсульфонамід
III		N-(1H-бензімідазол-2-іл)-бензенсульфонамід
IV		N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-метилбензенсульфонамід
V		N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-бromo-бензенсульфонамід



ність останніх. З цією метою готували розчини сполук у диметилсульфоксиді концентрацією 4 мМ, розводили середовищем Luria-Bertani (LB) [17] до робочих концентрацій 0,4; 4; 40; та 80 мкМ. Аналіз літератури щодо скринінгу сульфонамідів показав, що у багатьох дослідженнях для визначення активності нових похідних використовуються десятикратні розведення [4, 9, 16], тому у наших дослідах використано саме такі концентрації. Розчини досліджуваних похідних стерилізували автоклавуванням при 1 атм. Добові культури бактерій на скошеному МПА змивали стерильним фізіологічним розчином, доводили щільність отриманої суспензії до 0,5 ОД за МакФарландом та використовували для інокуляції. У кожному лунку 24-лункового полістиролового планшета (Greiner bio-one Cellstar, Австрія) вносили 1 мл стерильного середовища LB, що містило досліджувані сполуки в робочих концентраціях і додавали 50 мкл інокуляту відповідної культури. Як контроль використовували середовище LB, інокульоване тест-культурою без досліджуваних сполук. Кожну концентрацію досліджували у трьох повторях. Планшети інкубували при 37 °С протягом 24 год та вимірювали оптичну щільність на планшетному спектрофотометрі «Quant» BioTek (США) при $\lambda=600$ нм.

Протифазову активність визначали модифікованим методом титрування бактеріофага за Грація (метод агарових шарів) [1]. Готували напіврідкий (0,7%) м'ясо-пептонний агар (МПА) та 1,5% МПА. Напіврідкий агар розливали у пробірки по 1 мл. Середовища стерилізували автоклавуванням при 1 атм.

У досліді використовували пластикові чашки Петрі діаметром 60 мм. У чашки заливали 1,5% МПА, підсушували. Готували розведення досліджуваних речовин у стерильному фізіологічному розчині (використовували концентрацію 40 мкМ в 1 мл, за якої не спостерігалось значного пригнічення росту тест-культури). До розчинів додавали 0,1 мл розведення препарату бактеріофага, що містило $1,6 \times 10^9$ бляшкоутворювальних одиниць (БУО) в 1 мл. Така концентрація фага була визначена як оптимальна при попередньому титруванні. Суміш інкубували годину в термостаті при температурі 37 °С.

Напіврідкий 0,7% МПА для поверхневого шару розплавляли на водяній лазні, охолоджували до 46 °С, додавали 0,1 мл добової бульйонної культури *S. aureus* або *P. aeruginosa* та 0,1 мл суспензії фагових часток, проінкубованих з похідними N-бензімідазол-сульфонамідів. Середовище ретельно перемішували та виливали на поверхню МПА в чашках Петрі, рівномірно розподіляючи його по поверхні агару. Після застигання поверхневого шару агару чашки перевертали і залишали у термостаті при 37 °С на 24 год. Кожну сполуку тестували в трьох повторях. Дослід супроводжували двома контролями: контроль активності бактеріофага – без додавання досліджуваних сполук, контроль росту бактеріальної культури – без додавання фага.

Антифазову активність (А) виражали у відсотках інактивації, які підраховували за формулою:

$$A = (1 - N_o/N_k) \times 100\%,$$

де N_o – кількість БУО у досліді, N_k – кількість БУО у контролі.

Статистичну значущість відмінностей визначали за непараметричним критерієм Мана-Уїтні, оцінюючи вірогідність отриманих результатів на рівні значущості не менше 95% ($p \leq 0,05$).



Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що ріст *S. aureus* ATCC 25923 пригнічувався усіма сполуками, однак повного пригнічення не спостерігали. При цьому для більшості досліджених похідних виявлено зворотну залежність доза-ефект (рис. 1). Найбільш виражений антибактеріальний ефект спостерігали за присутності N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-метилбензенсульфонамід та N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-бромо-бензенсульфонамід, що складав 13,9-45,4% та 27,5-41,9%, відповідно. Тим не менш, у максимальній концентрації сполука V спричиняла посилення росту.

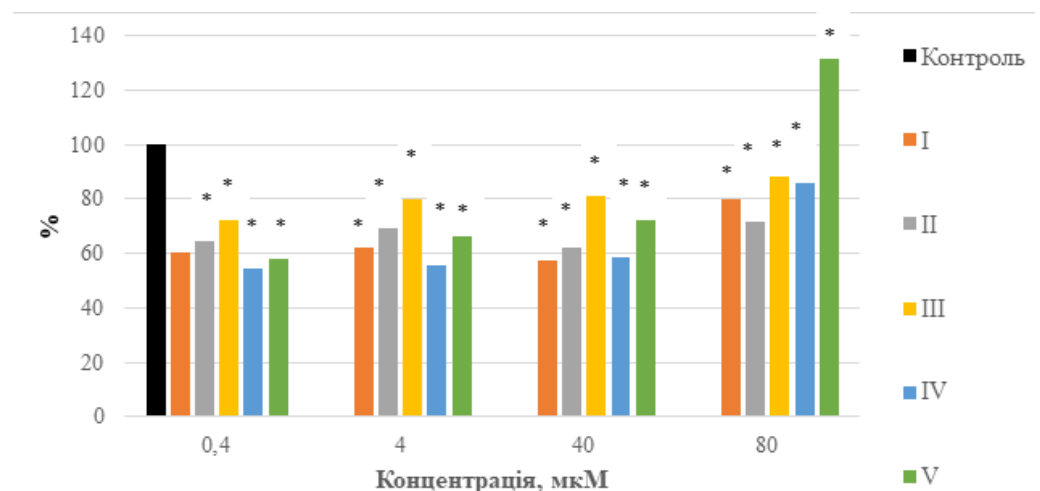


Рис. 1. Накопичення біомаси тест-штаму *S. aureus* ATCC 25923 за присутності похідних N-бензімідазол-сульфонамід

Примітка: I – N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-хлоробензенсульфонамід, II – N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-нітро-бензенсульфонамід, III – N-(1H-бензімідазол-2-іл)-бензенсульфонамід, IV – N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-метилбензенсульфонамід, V – N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-бромо-бензенсульфонамід, * – різниця вірогідна у порівнянні з контролем ($p \leq 0,05$)

Fig. 1. Biomass accumulation by the test-strain *S. aureus* ATCC 25923 at the presence of N-benzimidazole-sulfonamide derivatives

Note: I – N-(1H-benzimidazole-2-yl)-4-chlorobenzenesulfonamide, II – N-(1H-benzimidazole-2-yl)-4-nitro-benzenesulfonamide, III – N-(1H-benzimidazole-2-yl)-benzenesulfonamide, IV – N-(1H-benzimidazole-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide, V – N-(1H-benzimidazole-2-yl)-4-bromo-benzenesulfonamide, * – differences are significant in comparison with control ($p < 0,05$)

Щодо *P. aeruginosa* ATCC 27853 інгібувальний ефект похідних N-бензімідазол-сульфонамід також не завжди був дозозалежним (рис. 2). Так, N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-хлоробензенсульфонамід (сполука I) викликав пригнічення росту на 37,9% лише за концентрації 4 мкМ, при збільшенні концентрації спостерігалася стимуляція росту культури. Подібний ефект відзначено також для N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-метилбензенсульфонамід (сполука IV) та N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-бромо-бензенсульфонамід (сполука V). Стійке пригнічення росту культури, яке не перевищувало 35%, викликали N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-нітро-бензенсульфонамід (сполука II)



таN-(1H-бензімідазол-2-іл)-бензенсульфонамід (сполука III) в усіх використаних концентраціях.

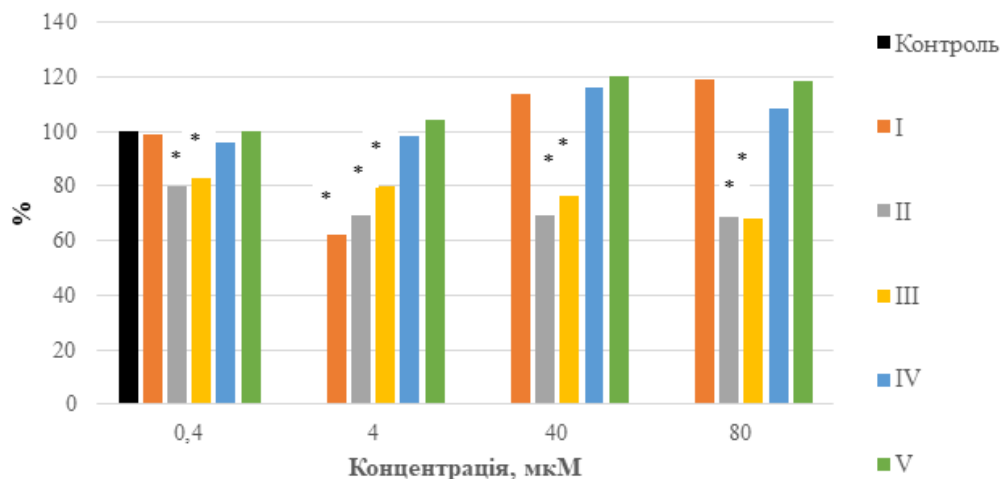


Рис. 2. Накопичення біомаси тест-штаму *P. aeruginosa* ATCC 27853 за присутності похідних N-бензімідазол-сульфонамідів
Примітка: див. Примітку до рис. 1

Fig. 2. Biomass accumulation by the test-strain *P. aeruginosa* ATCC 27853 at the presence of N-benzimidazole-sulfonamide derivatives

Note: see Note to fig. 1

Для визначення впливу на літичну активність фагів досліджені сполуки використовували у концентрації 40 мкМ, за якої не спостерігали значного пригнічувального ефекту щодо бактерій тест-штамів. Пригнічувальну дію щодо стафілококового бактеріофага виявлено у N-(1H-бензімідазол-2-іл)-бензенсульфонаміді (сполука III) (рис. 3). N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-метилбензенсульфонаміді (сполука IV) та N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-бромо-бензенсульфонаміді (сполука V), які викликали інактивацію 29,5, 21,1 та 31,7% фагових часток (рис. 3). Натомість, присутність сполуки II призводила до збільшення кількості негативних колоній на 28,4% у порівнянні з контролем.

Активність псевдомонадного бактеріофага також пригнічувалася N-(1H-бензімідазол-2-іл)-бензенсульфонамідом (сполука III) та N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-бромо-бензенсульфонамідом (сполука V) на 17,5 та 14,6% відповідно. Однак, на відміну від попереднього дослідження присутність N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-метилбензенсульфонаміді (сполука IV) стимулювала утворення негативних колоній на 21,0%. N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-нітро-бензенсульфонамід (сполука II) також стимулював утворення негативних колоній (на 35,5%).

Підвищення літичної активності бактеріофагів, вірогідно, є прикладом так званого синергізму фаг-антибіотик, описаного у 2007 році Comeau зі співавт. та детально розглянутого Gordillo Altamirano зі співавт. [11], які показали, що сублетальні концентрації антибіотиків можуть підвищувати продукування літичних фагів бактеріальними клітинами.



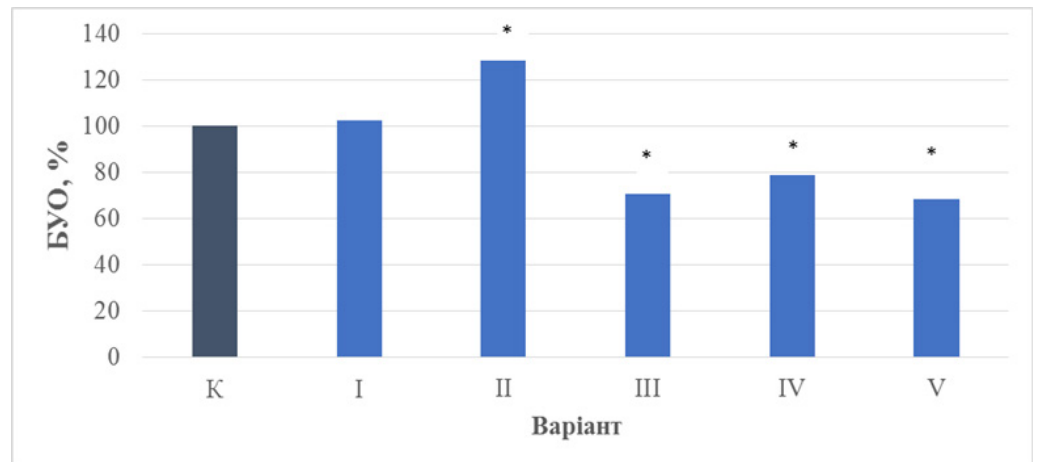


Рис. 3. Вплив досліджуваних сполук на літичну активність стафілококового бактеріофага

Примітка: див. Примітку до рис. 1

Fig. 3. The influence of studied compounds on the lytic activity of staphylococcal phage
Note: see Note to fig. 1

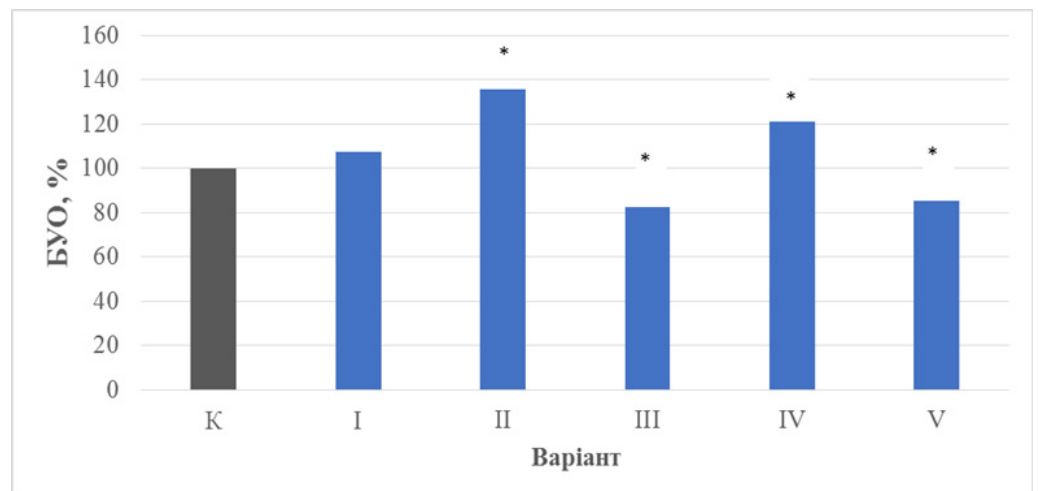


Рис. 4. Вплив досліджуваних сполук на активність псевдомонадного бактеріофага
Примітка: див. Примітку до рис. 1.

Fig. 4. The influence of studied compounds on the lytic activity of pseudomonad phage
Note: see Note to fig. 1.

Соск зі співавт. продемонстрували кореляцію між противірусною активністю екстрактів лікарських рослин щодо вірусу грипу на культурі клітин MDCK, герпесвірусів, папіломавірусів та на моделі фаг MS2-бактерія, довівши доцільність використання таких моделей для первинного скринінгу потенційних противірусних сполук [5]. Фаг MS2 належить до РНК-вмісних вірусів, у той час як відомі фаги *S. aureus* та *P. aeruginosa* належать до порядку *Caudovirales*, що є ДНК-вмісними фагами [2, 3, 7, 18]. Збудники



вірусних інфекцій людини мають переважно РНК-геном, тим не менш, ряд етіологічних агентів небезпечних захворювань, такі як герпесвіруси, папілома- та поліомавіруси, поксвіруси, мають ДНК-геном. Отже, використання запропонованої моделі може бути доцільним при визначенні активності нових молекул щодо цих збудників.

Таким чином, у досліджених сполук виявлено антибактеріальну активність як щодо *S. aureus* ATCC 25923, так і *P. aeruginosa* ATCC 27853. При цьому повного пригнічення росту не відбувалося.

N-(1H-бензімідазол-2-іл)-бензенсульфонамід та N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-бромо-бензенсульфонамід знижували літичну активність як стафілококового, так і псевдомонадного фагів і можуть розглядатися як потенційні противірусні агенти, активні щодо ДНК-вірусів.

N-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-нітро-бензенсульфонамід викликав збільшення кількості негативних колоній стафілококового та псевдомонадного фагів на 28,4 та 35,5%, відповідно, що може свідчити про синергізм цих сполук з бактеріофагами.

О.Ю. Зинченко, Т.О. Филиппова, Л.Г. Клочко

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина,
e-mail: farmikr@ukr.net

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ N-БЕНЗИМИДАЗОЛ-СУЛЬФОАМИДА НА МОДЕЛИ «ФАГ-БАКТЕРИЯ»

Реферат

Цель. Определение потенциальной противовирусной активности производных N-бензимидазол-сульфонамида на модели «фаг-бактерия». **Методы.** В работе использованы 5 производных N-бензимидазол-сульфонамида. Методом серийных разведений определены их антибактериальные свойства в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Модифицированным методом Грация определено влияние производных на литическую активность коммерческих фагов, специфических по отношению к тест-штаммам. **Результаты.** У исследованных соединений выявлена способность к подавлению роста *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 на 41–45% и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 – до 35% в среде Luria-Bertani. N-(1H-бензимидазол-2-ил)-бензенсульфонамид и N-(1H-бензимидазол-2-ил)-4-бромо-бензенсульфонамид снижали литическую активность как стафилококкового, так и псевдомонадного фагов. N-(1H-бензимидазол-2-ил)-4-нітро-бензенсульфонамид вызывал увеличение количества негативных колоний стафилококкового и псевдомонадного фагов на 28,4 и 35,5% соответственно. **Вывод.** N-(1H-бензимидазол-2-ил)-бензенсульфонамид и N-(1H-бензимидазол-2-ил)-4-бромо-бензенсульфонамид обладают потенциальной противовирусной активностью в отношении ДНК-вирусов. N-(1H-бензимидазол-2-ил)-4-нітро-бензенсульфонамид усиливает продукцию фаговых частиц.



Ключевые слова: противовирусная активность, производные N-бенз-имидазол-сульфонамида, фаг, литическая активность.

O.Yu. Zinchenko, T.O. Philippova, L.G. Klochko

Odesa I. I. Mechnykov National University,
2, Dvoryanska str., Odesa, 65082, Ukraine;
tel.: +38 068 259 33 08, e-mail: farmikr@ukr.net

EVALUATION OF POTENTIAL ANTIVIRAL ACTIVITY OF N-BENZIMIDAZOLE-SULFONAMIDE DERIVATIVES

Summary

Aim. Evaluation of the potential antiviral activity of N-benzimidazole-sulfonamide derivatives in the phage-sensitive bacterium model. **Methods.** 5 derivatives of N-benzimidazole-sulfonamide were used in the study. Antibacterial properties of studied compounds were evaluated by serial dilution method towards *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. The influence of derivatives on the lytic activity of commercial phages specific towards test-strains was detected by modified *Grazia* method. **Results.** Studied compounds showed the ability to inhibit the growth of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 by 41–45% and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 – up to 35% in Luria-Bertani broth. N-(1H-benzimidazole-2-yl)-benzensulfonamide and N-(1H-benzimidazole-2-yl)-4-bromo-benzensulfonamide decreased the lytic activity of both staphylococcal and pseudomonal phages. N-(1H-benzimidazole-2-yl)-4-nitro-benzensulfonamide caused the increase of negative colonies number of staphylococcal and pseudomonal phage by 28.4 u 35.5 % respectively. **Conclusion.** N-(1H-benzimidazole-2-yl)-benzensulfonamide and N-(1H-benzimidazole-2-yl)-4-bromo-benzensulfonamide have potential antiviral activity against DNA viruses. N-(1H-benzimidazole-2-yl)-4-nitro-benzensulfonamide boosts the production of phage particles.

Key words: antiviral activity, N-benzimidazole-sulfonamide derivatives, phage, lytic activity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Черкес Ф. К., Богоявленская Л. Б., Бельская Н. А. Микробиология / Ф. К. Черкес, Л. Б. Богоявленская, Н. А. Бельская – М.: «Медицина», 1986. – 512 с.
2. Abatangelo V. Broad-range lytic bacteriophages that kill *Staphylococcus aureus* local field strains / V. Abatangelo, N. Peressutti Bacci, C.A. Boncompain, A.F. Amadio et al. // PloS One. – 2017. – Vol. 12(7). – P. e0181671.
3. Azam A.H. Peculiarities of *Staphylococcus aureus* phages and their possible application in phage therapy / A. H. Azam, Y. Tanji // Applied Microbiology and Biotechnology. – 2019. – Vol. 4. – P. 11–22.
4. Becheker I. The Antibacterial and Cytotoxic Activities of Four New Sulfonamides Against Clinical Gram-Negative Bacteria / I. Becheker, H. Berredjerm, W. Boufas, B. Malika // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2016. – Vol. 39. – P. 125–133.



5. Cock I. A modified MS2 bacteriophage plaque reduction assay for the rapid screening of antiviral plant extracts / I. Cock, F. R. Kalt // *Pharmacognosy Res.* – 2010. – Vol. 2(4). – P. 221–228.

6. De Clercq E. Highlights in the discovery of antiviral drugs: A personal retrospective / E. De Clercq // *J Med Chem.* – 2010. – Vol. 53. – P. 1438–1452.

7. Deghorain M. The *Staphylococci* phages family: an overview / M. Deghorain, L. Van Melderen // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4(12). – P. 3316–35.

8. Fangcheng H. Synthesis, Antiviral Activity, and Mechanisms of Purine Nucleoside Derivatives Containing a Sulfonamide Moiety / H. Fangcheng, S. Jing, W. Yanju, W. Shaobo, C. Jixiang, G. Xiuhai, S. Baoan, H. Deyu // *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* – 2019. – Vol. 67 (31). – P. 8459–8467.

9. Genç Y. Antimicrobial activity of some sulfonamide derivatives on clinical isolates of *Staphylococcus aureus* / Y. Genç, R. Ozkanca, Y. Bekdemir // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* – 2008. – Vol. 20. – P. 7–17.

10. Gerhardt A. Testing linen disinfection procedures in practice with phage-charged-bioindicators / A. Gerhardt, H. Mucha, D. Höfer // *International Journal of Health Care Quality Assurance.* – 2012. – Vol. 25, Iss. 6. – P. 519–531.

11. Gordillo Altamirano F.L. Phage Therapy in the Postantibiotic Era / F.L. Gordillo Altamirano, J.J.B. Gordillo Altamirano, J.J. Barr // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2019. – Vol. 32(2). – P. 1–25.

12. Jassim S.A.A. In vitro Evaluation of the Antiviral Activity of an Extract of Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Pits on a *Pseudomonas* Phage // S.A.A. Jassim, M. A. Naji // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2010. – Vol. 7(1). – P. 57–62.

13. Lenski R.E. Bacteria and phage: A model system for the study of the ecology and co-evolution of hosts and parasites / R.E. Lenski, B.R. Levin. – L: The Linnean Society of London, 1985. – P. 222–265.

14. Li T.-M. Application of phage-indicator model in evaluation of antiviral drugs *in vitro* / T.-M. Li, X.-C. Mou, L. Chen, X.-Y. Cao, Y. Sun, Z.-Y. Yang // *Proc. of IEEE International Symposium on IT in Medicine and Education.* – 2011. – P. 438–440.

15. Malalasekara L. A preliminary study on application of phage-indicator model in evaluation of antiviral drugs / L. Malalasekara, D. L. Jayaratne // *Sri Lanka Association for the Advancement of Science. Proceedings of the 71st Annual Sessions.* – 2015. – Part I. – P. 413/D.

16. Oliveira A. New Sulfonamides Derived from Carvacrol: Compounds with High Antibacterial Activity against Resistant *Staphylococcus aureus* Strains / A. Oliveira, L. Canzian Llanes, I. I. Brighente, R. Nunes et al. // *Journal of Biosciences and Medicines.* – 2016. – Vol. 04. – P. 105–114.

17. Sezonov G. *Escherichia coli* physiology in Luria-Bertani broth / G. Sezonov, D. Joseleau-Petit, R. D'Ari // *J Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189(23). – P. 8746–8749.

18. Shigehisa R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* phage KPP21 belonging to family *Podoviridae* genus N4-like viruses isolated in Japan / R. Shigehisa, J. Uchiyama, S.-I. Kato, I. Takemura-Uchiyama, K. Yamaguchi, R. Miyata, T. Ujihara, Y. Sakaguchi, N. Okamoto, H. Shimakura, M. Daibata, M. Sakaguchi, S. Matsuzaki // *Microbiol Immunol.* – 2016. – Vol. 60. – P. 64–67.



19. Supuran C.T. Antiviral sulfonamide derivatives / C. T. Supuran, A. Innocenti, A. Mastrolorenzo, A. Scozzafava // Mini Rev Med Chem. – 2004. – Vol. 4(2). – P. 189–200.

References

1. Cherkas FK, Bogoyavlenskaya LB, Belskaya NA. Microbiologia. Moscow: Medicina, 1986; 512. [In Russian].
2. Abatangelo V, Peressutti Bacci N, Boncompain CA, Amadio FA et al. Broad-range lytic bacteriophages that kill *Staphylococcus aureus* local field strains. PloS One. 2017; 12(7): e0181671.
3. Azam AH, Tanji Y. Peculiarities of *Staphylococcus aureus* phages and their possible application in phage therapy. Applied Microbiology and Biotechnology. 2019; 4: 11-22.
4. Becheker I, Berredjerm H, Boufas W, Malika B. The Antibacterial and Cytotoxic Activities of Four New Sulfonamides Against Clinical Gram-Negative Bacteria. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2016; 39: 125-133.
5. Cock I, Kalt FR. A modified MS2 bacteriophage plaque reduction assay for the rapid screening of antiviral plant extracts. Pharmacognosy Res. 2010; 2(4): 221-228.
6. De Clercq E. Highlights in the discovery of antiviral drugs: A personal retrospective. J Med Chem. 2010; 53: 1438-1452.
7. Deghorain M, Van Melder L. The Staphylococci phages family: an overview. Viruses. 2012; 4(12): 3316-35.
8. Fangcheng H, Jing S, Yanju W, Shaobo W et al. Synthesis, Antiviral Activity, and Mechanisms of Purine Nucleoside Derivatives Containing a Sulfonamide Moiety. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2019; 67 (31): 8459-8467.
9. Genç Y, Ozkanca R, Bekdemir Y. Antimicrobial activity of some sulfonamide derivatives on clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2008; 20: 7-17.
10. Gerhardt A, Mucha H, Höfer D. Testing linen disinfection procedures in practice with phage-charged-bioindicators. International Journal of Health Care Quality Assurance. 2012; 25(6): 519-531.
11. Gordillo Altamirano FL, Gordillo Altamirano JJB, Barr JJ. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. Clinical Microbiology Reviews. 2019; 32(2): 1-25.
12. Jassim SAA, Naji MA. *In vitro* Evaluation of the Antiviral Activity of an Extract of Date Palm (*Phoenix dactylifera* L.) Pits on a *Pseudomonas* Phage. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2010; 7(1): 57-62.
13. Lenski RE, Levin BR. Bacteria and phage: A model system for the study of the ecology and co-evolution of hosts and parasites. L: The Linnean Society of London, 1985: 222-265.
14. Li T.-M., Mou X.-C, Chen L, Cao X.-Y et al. Application of phage-indicator model in evaluation of antiviral drugs *in vitro*. Proc. of IEEE International Symposium on IT in Medicine and Education. 2011: P. 438-440.
15. Malalasekara L, Jayaratne DL. A preliminary study on application of phage-indicator model in evaluation of antiviral drugs. Sri Lanka Association for the Advancement of Science. Proceedings of the 71st Annual Sessions. 2015; Part I: 413/D.



16. Oliveira A, Canzian Llanes L, Brighente I, Nunes R et al. (2016). New Sulfonamides Derived from Carvacrol: Compounds with High Antibacterial Activity against Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. Journal of Biosciences and Medicines. 2016; 04: 105-114.

17. Sezonov G, Joseleau-Petit D, D'Ari R. *Escherichia coli* physiology in Luria-Bertani broth. J Bacteriol. 2007; 189(23); 8746-8749.

18. Shigehisa R, Uchiyama J, Kato S.-I, Takemura-Uchiyama I et al. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* phage KPP21 belonging to family *Podoviridae* genus N4-like viruses isolated in Japan. Microbiol Immunol. 2016; 60: 64-67.

19. Supuran CT, Innocenti A, Mastrolorenzo A, Scozzafava A. Antiviral sulfonamide derivatives. Mini Rev Med Chem. 2004; 4(2): 189-200.

Стаття надійшла до редакції 11.04.2020 р.

