

CZU: 615.281/.282.07:547.792.1

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.19>

## EVALUAREA ACTIVITĂȚII ANTIFUNGICE ȘI ANTIBACTERIENE A UNUI NOU DERIVAT NESATURAT DE 1,2,4-TRIAZOL (NITROTRIAZON)

Maria DRUMEA<sup>1</sup>, Eugenia STINGACI<sup>2</sup>, dr. în șt. chim., conf. cercet.,  
Liviu UNCUI<sup>1</sup>, dr. în șt. farm., conf. univ., Valeriu CRUDU<sup>3</sup>, dr. în med., conf. cercet.,  
Vladimir VALICA<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. farm., prof. univ., Fliur MACAEV<sup>1,2</sup>, dr. hab. în șt. chim., prof. cercet.

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

<sup>2</sup>Institutul de Chimie, Laboratorul Sinteză Organică, Chișinău, R. Moldova,

<sup>3</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumopogie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: maria.drumea@usmf.md

### Rezumat

Creșterea importanței clinice a agenților patogeni fungici și bacterieni rezistenți la medicamente a acordat o urgență suplimentară cercetării microbiologice și dezvoltării de noi compuși antimicrobieni. 1,2,4-triazolii acționează ca farmacofori importanți prin interacțiunea cu receptorii biologici cu afinitate ridicată datorită caracterului lor dipol, capacității de legare a hidrogenului, rigidității și solubilității.

În urma evaluării activității antifungice, Nitrotriazonul are valori ale CMI/CMF: de la 0,07 la 0,19 mM comparativ cu medicamentele de referință: Ketoconazol, Bifonazol. Nitrotriazonul a prezentat și o activitate antibacteriană bună cu valori CMI/CMB de la 0,0006 la 0,0013 mM, în comparație cu medicamentele de referință Ampicilină și Chloramphenicol. A fost studiată și activitatea antimicobacteriană a Nitrotriazonului împotriva *M. tuberculosis*, tulpina de referință (H37Rw) și rezistența extinsă a *M. tuberculosis* (M/XDR).

**Cuvinte-cheie:** 1,2,4-triazol, activitate antibacteriană, activitate antifungică, activitate antimicobacteriană.

### Summary. Evaluation of the antifungal and antibacterial action of a new unsaturated 1,2,4-triazole derivative (Nitrotriazon)

The growing clinical importance of drug-resistant fungal and bacterial pathogens has given additional urgency to microbiological research and the development of new antimicrobial compounds. 1,2,4-Triazoles act as important pharmacophores by interacting with high affinity biological receptors due to their dipole character, hydrogen binding capacity, stiffness and solubility.

Following the evaluation of the antifungal activity, Nitrotriazon has MIC/MFC values: from 0.07 to 0.19 mM compared to the reference drugs: Ketoconazole, Bifonazole. Nitrotriazone also showed good antibacterial activity with MIC / MBC values from 0.0006 to 0.0013 mM, compared to the reference drugs Ampicillin and Chloramphenicol. The antimycobacterial activity of Nitrotriazone against *M. tuberculosis*, the reference strain (H37Rw) and the extended resistance of *M. tuberculosis* (M/XDR) were also studied.

**Key-words:** 1,2,4-triazole, antibacterial activity, antifungal activity, antimycobacterial activity.

### Резюме. Оценка противогрибковой и антибактериальной активности нового ненасыщенного производного 1,2,4-триазола (Нитротриазона)

Растущее клиническое значение устойчивых к лекарствам грибковых и бактериальных патогенов придало дополнительную актуальность микробиологическим исследованиям и разработке новых противомикробных соединений. 1,2,4-Триазолы действуют как важные фармакофоры, взаимодействуя с биологическими рецепторами с высоким сродством из-за их дипольного характера, способности связывать водород, жесткости и растворимости.

После оценки противогрибковой активности Нитротриазон имел значения МИК/МФК от 0,07 до 0,19 мМ по сравнению с препаратами сравнения: кетоконазолом, бифоназолом. Нитротриазон также показал хорошую антибактериальную активность со значениями МИК/МБК от 0,0006 до 0,0013 мМ по сравнению с препаратами сравнения ампицилина и хлорамфеникола. Также была изучена антимикобактериальная активность нитротриазона против *M. tuberculosis*, эталонного штамма (H37Rw) и расширенную устойчивость *M. tuberculosis* (M/XDR).

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, антибактериальная активность, противогрибковая активность, антимикобактериальная активность.

**Introducere.** Creșterea importanței clinice a agenților patogeni fungici și bacterieni rezistenți la medicamente a acordat o urgență suplimentară cercetărilor microbiologice și dezvoltării de noi compuși antimicrobieni [1]. Actualmente sunt explorate mai multe direcții de obținere a unor noi clase de compuși cu potențial antibacterian, antifungic și antimicobacterian [2, 3].

Compușii din clasa 1,2,4-triazolului sunt utilizați de mai mult timp în tratamentul diferitor tipuri de infecții. Acestea au efecte antibacteriene potențiale împotriva agenților patogeni sensibili la medicamente, precum și a celor rezistente la medicamente. Hibridizarea derivaților 1,2,4-triazolului cu alți farmacofori antibacterieni prezintă un potențial ridicat de a dezvolta noi medicamente cu capacitatea de a depăși rezistența la medicamente, de a reduce toxicitatea și de a îmbunătăți profilurile farmacocinetice [4].

Infecțiile fungice reprezintă un capitol important al patologiei infecțioase, incidența acestora crescând considerabil ca urmare a utilizării pe scară largă a antibioticelor, corticosteroizilor, citostaticelor și a medicamentelor imunosupresoare. Aceste infecții sunt în prezent o problemă mult mai frecventă și mai dificil de gestionat, mai ales în secțiile de terapie intensivă, fiind grevate de o serie de dificultăți de diagnostic, de tratament și de o rată de mortalitate foarte ridicată [5].

Din punct de vedere clinic, candidoza și aspergiloza reprezintă 80-90% din infecțiile fungice sistemice la pacienții imunocompromiși. *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* și *Aspergillus fumigatus* sunt agenți etiologici obișnuiți, însă numeroase infecții sunt cauzate de agenții patogeni mai rari, cum ar fi speciile non-*albicans* *Candida* și unele ciuperci asemănătoare fungilor: *Trichosporon spp.* sau non-*fumigatus* *Aspergillus spp.* și ciuperci filamentoase cum ar fi speciile *Trichophyton*, *Microsporum* sau *Epidermophyton*, responsabile de dermatomicoză, zigotomicete, mucegaiuri hialine (de exemplu, specii *Fusarium* și *Scedosporium*). Deși există o mare varietate de medicamente pentru tratamentul candidozei, doar un număr mic de medicamente sunt utilizate pentru tratamentul infecțiilor cauzate de *Aspergillus fumigatus* [6, 7].

Având în vedere că terapia pe termen lung cu azoli are ca rezultat – rezistența, este nevoie de noi agenți antifungici cu mai puține efecte adverse pentru a trata aceste infecții fungice care amenință viața [6, 8], ceea ce i-a impulsionat pe cercetători să dezvolte noi triazoli cu spectru larg, cu impact ridicat, ușurință de administrare și toxicitate scăzută pentru a învinge rezistența [9].

Deși agentul tuberculozei (*M. tuberculosis*) a fost descoperit cu peste 100 ani în urmă, iar preparatele antituberculoase cu eficacitate mare sunt disponibile de peste jumătate de secol, infecția tuberculoasă ră-

mâne și astăzi pentru cea mai mare parte a populației planetei un pericol de sănătate publică, fiind o boală cu o morbiditate și o letalitate înaltă [10]. Apariția unor noi forme de tuberculoză, inclusiv rezistente la tratament, precum și complexitatea tratamentului antituberculos rămân factori de provocare în obținerea și cercetarea de agenți antimicobacterieni noi din diferite clase, cu efecte maxime chiar și împotriva bacilului drog-rezistent.

În ciuda unui număr mare de antibiotice și chimioterapice disponibile pentru uz medical, rezistența crescândă a făcut necesară continuarea căutării de noi substanțe antimicrobiene. Deși diverse medicamente au fost proiectate și sintetizate în acest scop, s-a demonstrat că 1,2,4-triazolii și derivații lor rămân a fi agenți antimicrobieni cu valoros potențial terapeutic [11].

**Actualitatea problemei.** Deoarece rezistența bacteriilor patogene față de antibioticele disponibile devine rapid o problemă majoră la nivel mondial, proiectarea de noi compuși pentru a face față bacteriilor rezistente a devenit una dintre cele mai importante domenii de cercetare antibacteriană de astăzi [12].

Infecțiile bacteriene, cauzate în principal de organisme Gram-pozitive și Gram-negative, dobândite în spitale și în comunitate au pus deja o povară grea asupra sistemului de sănătate global. Antibioticele pot perturba procesele necesare creșterii și proliferării celulelor bacteriene, sunt arme eficiente pentru a lupta împotriva infecțiilor bacteriene. Cu toate acestea, utilizarea excesivă și utilizarea abuzivă a antibioticelor au condus la o creștere a rezistenței la antibiotice, creând o nevoie urgentă de a dezvolta noi remedii antibacteriene. Este demonstrat faptul, că derivații de 1,2,4-triazol posedă activități anti-bacteriene promițătoare atât împotriva bacteriilor sensibile la medicamente, cât și a celor rezistente la medicamente [13]. Derivații de 1,2,4-triazol au capacitatea de a exercita activitatea lor antibacteriană prin inhibarea pompelor de eflux, a AND-girazei și topoizomerazei IV și joacă un rol important în descoperirea de noi agenți antibacterieni [14].

Azoli și derivații lor s-au dovedit a fi medicamentele de elecție pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice precum Candidoza, Cryptococoza și Aspergiloza, datorită spectrului lor larg și potențialului ridicat. Cu toate acestea, activitatea împotriva *Zygomycetes*, *Fusarium* și *Scedosporium spp.* este mai limitată. Datele recente sugerează că voriconazolul are activitate variabilă împotriva *Fusarium spp.* și poate fi eficient împotriva *Scedosporium spp.* În schimb, posaconazolul este eficient împotriva *Zygomycetes* și poate fi deosebit de util ca terapie de reducere după tratamentul inițial cu amfotericină B [15, 16].

Infecțiile fungice și bacteriene au devenit o complicație importantă și o cauză majoră a mor-

talității la persoanele imunodeprimite care suferă de tuberculoză, cancer, SIDA etc. [17]. Frecvența infecțiilor fungice invazive și oportuniste a crescut semnificativ în ultimele două decenii. Printre o multitudine de agenți patogeni fungici oportuniști, *Candida albicans* și *Aspergillus fumigatus* provoacă cele mai cunoscute infecții, în special la pacienții imunocompromiși spitalizați, precum HIV și SIDA, cancerul și pacienții cu transplant [6, 8, 18]. Nevoia de medicamente antifungice mai sigure și mai eficiente a dus la căutarea de noi clase de medicamente și la modificări la cele existente, cu scopul de îmbunătățire a spectrului antifungic și potențierea acțiunii [19].

Organizația Mondială a Sănătății a declarat tuberculoza o urgență globală, iar fenomenul în cauză de o importanță primordială și recomandă ca cercetările efectuate în domeniul elaborării unor remedii noi, mai efective în tratamentul cazurilor de tuberculoză multirezistentă, să fie apreciate ca direcție de studiu prioritar. În Republica Moldova incidența globală a tuberculozei rămâne în continuare o problemă de preocupare majoră. Rezistența medicamentoasă (primară și secundară) față de preparatele antituberculoase strategice, utilizate pe larg la etapa actuală în tratamentul tuberculozei a atins cifre extrem de periculoase – 63,3% [10]. Mai mult, dezvoltarea tulpinilor rezistente la medicamente din speciile de micobacterii a contribuit la ineficiența terapiei convenționale antituberculoze, astfel încât este încă necesar să se caute noi agenți antimicrobieni.

În consecință, dezvoltarea unui arsenal terapeutic eficient de luptă împotriva bolilor infecțioase reprezintă o preocupare constantă și un domeniu prioritar la nivel mondial în urma dezvoltării microorganismelor rezistente la terapiile convenționale. În pofida necesității imperioase de noi opțiuni terapeutice antibacteriene, există un număr mic de noi antibiotice în studii clinice. Infecțiile asociate intervențiilor chirurgicale sau internărilor în spitale rămân încă, din păcate, o problemă care pune în pericol eficiența celor mai avansate terapii pentru tratarea problemelor medicale inițiale, iar costurile generate de infecțiile rezistente la medicamente se ridică anual la aproximativ 1,5 miliarde de euro. Ca urmare cercetarea de noi compuși cu activitate antibacteriană eficientă este nu doar un deziderat ci o obligație.

Triazolii reprezintă o clasă de compuși heterociclici de mare importanță pentru prepararea de noi medicamente cu activități biologice diverse, pot prezenta mai multe variații structurale cu același număr de atomi de carbon și azot. Triazolii au fost studiați de peste un secol ca o clasă importantă de compuși heterociclici și încă atrag atenția considerabilă datorită gamei lor largi de activități biologice [21]. Chimia 1,2,4-triazolilor și a derivaților lor heterociclici fuzionați oferă un

arsenal de compuși cu real potențial de activitate antibacteriană, antimicobacteriană, antifungică etc [20].

Clasa azolilor este constituită din antibiotice antifungice care au o largă utilizare în tratamentul infecțiilor fungice superficiale, profunde și sistemice. Agenții antifungici azolici în uz clinic conțin fie doi, fie trei atomi de azot în inelul azolului. În funcție de numărul atomilor din inelul azolic, aceste structuri au fost clasificate în două clase distincte: imidazolii și triazolii [5, 22, 23].

Triazolul, cunoscut și sub denumirea de pirodiazol, este unul dintre clasele de compuși heterociclici organici care conține un inel cu cinci membri di-nesaturați compus din trei atomi de azot și doi atomi de carbon în poziții care nu sunt adiacente având formula moleculară  $C_2H_3N_3$ . Cei doi izomeri de triazol sunt 1,2,4-triazolul și 1,2,3-triazolul, care au un număr de cinci membri, inel de doi atomi de carbon și trei atomi de azot [9, 24]. Triazolii (fluconazol, voriconazol și posaconazol) inhibă biosinteza ergosterolului, care este o componentă semnificativă a membranei celulare fungice, menținând fluiditatea membranei, având rolul unei bariere de permeabilitate și este esențială pentru viabilitatea celulelor fungice [25, 26]. 1,2,4-triazolii acționează ca farmacofori importanți prin interacțiunea cu receptorii biologici cu afinitate ridicată datorită caracterului lor dipol, capacității de legare a hidrogenului, rigidității și solubilității [7]. Derivații 1,2,4-triazol posedă și activitate antibacteriană, astfel porțiunea 1,2,4-triazol poate influența parametri fizico-chimici importanți, cum ar fi legarea hidrogenului, liposolubilitatea, polaritatea, pot influența farmacodinamica, farmacocinetica, și toxicitatea. De menționat, că porțiunea 1,2,4-triazol, îmbunătățește activitatea principalului farmacofor antibacterian într-o moleculă hibridă [27].

În ultimele decenii, sistemele de inele 1,2,4-triazol substituie de mercapto și de tio, au fost bine studiate și până în prezent au fost raportate o varietate de activități biologice pentru un număr mare de derivați ai acestora, cum ar fi proprietăți antibacteriene, antifungice, antituberculare, antimicobacteriene, anticancer, diuretice și hipoglicemice [28]. În acest studiu este cercetat un nou derivat de 1,2,4-triazol: *1-(2,4-diclorofenil)-3-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-one* (Nitrotriazon,  $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_3$ ), sintetizat în Laboratorul de sinteză organică și biofarmaceutică a Institutului de chimie. Nitrotriazonul are masa molară  $M=389$  g/mol, și formula de structură prezentată în *fig. 1*.

A fost evaluată activitatea antibacteriană, antifungică și antimicobacteriană a Nitrotriazonului, aceste cercetări fiind o parte componentă a unui studiu preclinic complex al acestei substanțe în vederea elaborării de noi produse farmaceutice antimicrobiene.

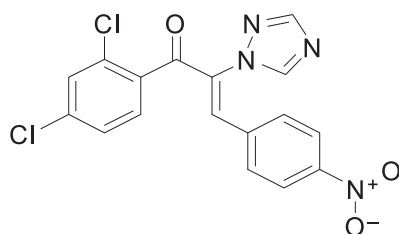


Figura 1. Formula de structură a Nitrotriazonului

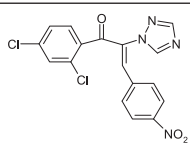
**Materiale și metode.** Determinarea activității antifungice. Specii de fungi standardizate: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrochloron*, *Penicillium verrucosum* var. *Cyclopium*; substanțe medicamentoase antifungice de referință: ketoconazol standard, bifonazol, nitrotriazon (Sigma Aldrich).

S-au utilizat metode standardizate NCCLS M38 pentru determinarea sensibilității. Micromicetele au fost menținute pe agar de malț, iar culturile au fost depozitate la 4°C și subculturate o dată pe lună. Analiza antifungică a fost efectuată utilizând o tehnică de mi-

crodiluiție modificată. Sporii fungici au fost spălați de pe suprafața plăcilor de agar cu soluție salină sterilă de 0,85% conținând 0,1% Tween 80 (v/v). Suspensia de spori a fost ajustată cu soluție salină sterilă la o concentrație de aproximativ  $1,0 \times 10^5$  într-un volum final de 100  $\mu$ l per godeu. Inoculul a fost depozitat la 4°C pentru utilizare ulterioară. Diluțiile inoculare au fost cultivate pe agar solid de malț pentru a verifica contaminarea și a valida inoculul. MIC a fost determinat prin metoda de diluare în serie utilizând plăci de microtitrare cu 96 de godeuri. Compușii examinați au fost diluați în 5% DMSO (0,001-1,0 mg/ml) și adăugați în bulion mediu de malț (MA) cu inocul. Microplăcile au fost incubate la agitator rotativ (160 rpm) timp de 72 ore la 28°C. Cele mai mici concentrații fără creștere vizibilă (la microscopul binocular) au fost definite ca concentrații minime de inhibiție CMI. Concentrațiile fungicide (CMF) au fost determinate prin subcultivarea în serie a 2  $\mu$ l din fracțiunile testate dizolvate în mediu și inoculate timp de 72 de ore în plăci de microtitrare conținând 100  $\mu$ l bulion pe godeu, urmate de incubare timp de 72 ore la 28°C. Cea mai mică concentrație fără creștere vizibilă a fost

Tabelul 1

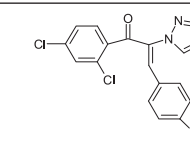
Activitatea antifungică a Nitrotriazonului (CMI și CMF în mM)

N	Activitate	Specii de Fungi							
		<i>A.fum.</i> <sup>1</sup>	<i>A.v.</i> <sup>1</sup>	<i>A.o.</i> <sup>1</sup>	<i>A.n.</i> <sup>1</sup>	<i>T.v.</i> <sup>1</sup>	<i>P.f.</i> <sup>1</sup>	<i>P.o.</i> <sup>1</sup>	<i>P.v.c.</i> <sup>1</sup>
	CMI	0.10	0.10	0.07	0.14	0.07	0.14	0.10	0.14
	CMF	0.19	0.19	0.10	0.19	0.10	0.19	0.19	0.19
Ktz <sup>2</sup>	CMI	0.38	0.38	0.28	0.38	1.88	0.38	1.88	0.38
	CMF	0.94	0.94	0.38	0.94	2.82	0.94	2.82	0.57
Bfz <sup>2</sup>	CMI	0.48	0.32	0.48	0.48	0.48	0.64	0.64	0.32
	CMF	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.81	0.81	0.64

<sup>1</sup>*A.fum.* – *aspergillus fumigatus*, *A.v.* – *aspergillus versicolor*, *A.o.* – *aspergillus ochraceus*, *A.n.* – *aspergillus niger*, *T.v.* – *trichoderma viride*, *P.f.* – *penicillium funiculosum*, *P.o.* – *penicillium ochrochloron*, *P.v.c.* – *penicillium verrucosum* var. *cyclopium*. <sup>2</sup>ktz. – Ketoconazol, bfz. – Bifonazol

Tabelul 2

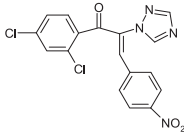
Activitatea antibacteriană a Nitrotriazonului (CMI/CMB în mM)

N.	Activitate	Specii de Bacterii				
		<i>B.s.</i> <sup>1</sup>	<i>P.a.</i> <sup>1</sup>	<i>E.a.</i> <sup>1</sup>	<i>E.c.</i> <sup>1</sup>	<i>X.c.</i> <sup>1</sup>
	CMI	0.0013	0.0006	0.0013	0.0013	0.0013
	CMB	0.0013	0.0013	0.0013	0.0013	0.0013
Am <sup>2</sup>	CMI	0.0002	0.0086	0.00025	0.0001	0.0002
	CMB	0.0002	0.0086	0.0005	0.0002	0.0002
Ch <sup>2</sup>	CMI	0.0003	0.0005	0.00015	0.00025	0.0001
	CMB	0.0003	0.0005	0.0003	0.0005	0.0001

<sup>1</sup>*B.s.* – *Bacillus subtilis*, *P.a.* – *Pseudomonas fluorescens*, *E.a.* – *Erwinia amylovora*, *E.c.* – *Erwinia carotovora*, *X.c.* – *Xantomonas campestris*; <sup>2</sup>Am. – Ampicilin, Ch. – Chloramphenicol

Tabelul 3

## Activitatea antimicobacteriană a Nitrotriazonului (MIC/MBC în Mg/ml)

N	Activitate, μg/ml	Specii de Mycobacterii	
		H37Rw	XDR
	CMI CMB	100 200	100 200

definită ca MFC indicând uciderea 99,5% a inoculului original. Fungicidele biconazol și ketoconazol au fost utilizate ca martori pozitivi (1-3500 μg/ml). Trei experimente independente au fost efectuate în dublu exemplar [27].

Determinarea activității antibacteriene. Cinci specii de bacterii: una Gram pozitivă (*Bacillus subtilis*) și patru specii de bacterii gram-negative (*Pseudomonas fluorescens*, *Erwinia amylovora*, *Erwinia carotovora*, *Xanthomonas campestris*); substanțe medicamentoase antibacteriene de referință: ampicilină și cloramfenicol (Sigma Aldrich). Determinarea activității antibacteriene (CMI și CMB) a fost efectuată prin metoda microdiluțiilor. Toate experimentele au fost efectuate în două exemplare și repetate de trei ori.

Determinarea activității antimicobacteriene. Au fost studiate concentrațiile minime inhibitorii (CMI) și concentrațiile minime bactericide (CMB), față de *M.tuberculosis* tulpina de referință (H37Rw) și rezistența extinsă a *m. tuberculosis* (m/xdr). Pentru dizolvarea inițială a nitrotriazonului în acest studiu a fost utilizat dimetilsulfoxidul (dms); diluțiile ulterioare au fost efectuate pe apă distilată sterilă. Suspensia micobacteriană a fost pregătită după standardul de turbiditate de 5 UFC. Toate experimentele au fost efectuate în două exemplare și repetate de trei ori.

**Rezultate.** Activitatea antifungică. A fost determinată concentrația minimă inhibitorie (CMI) și concentrația minimă fungică (CMF), în mM (Tab. 1). Evaluarea activității antifungice a arătat că Nitrotriazonul manifestă activitate antifungică înaltă, cu valori CMI variind de la 0,07 mM la 0,14 mM și CMF de la 0,10 mM la 0,19 mM, mai bine decât medicamentele de referință: Ketoconazol: CMI=0,28-1,88 mM; CMF=0,38-2,82 mM; Biconazol: CMI=0,32-0,64 mM; CMF=0,64-0,81mM. Aceste rezultate permit estimarea unei activități antifungice mai pronunțată pentru Nitrotriazon decât la substanțele de referință standard, utilizate pe scară largă în terapia infecțiilor fungice.

Activitatea antibacteriană. Activitatea antibacteriană a Nitrotriazonului a fost testată împotriva a cinci specii de bacterii, una Gram pozitivă (*Bacillus subtilis*) și patru specii de bacterii vegetale gram-negative (*Pseudomonas fluorescens*, *Erwi-*

*nia amylovora*, *Erwinia carotovora*, *Xanthomonas campestris*). În urma evaluării rezultatelor determinărilor, redate în tab. 2, se constată că Nitrotriazonul a prezentat o activitate antibacteriană mai pronunțată, cu valori CMI și CMB variind de la 0,0006 la 0,0013 mM, în comparație cu medicamentele de referință Ampicilină și Chloramfenicol. Bacteriile gram negative sunt mai sensibile la Nitrotriazon (*Pseudomonas fluorescens*). Aceste rezultate permit estimarea unei activități antibacteriene mai pronunțată pentru Nitrotriazon decât la substanțele de referință standard, utilizate pe scară largă în terapia infecțiilor bacteriene.

Activitatea antituberculoasă. A fost stabilită concentrația minimă inhibitorie și bactericidă a substanței Nitrotriazon față de *M. tuberculosis* (tulpina de referință H37Rw) și rezistența extinsă a *M. Tuberculosis*. În urma evaluării rezultatelor determinărilor, redate în tab. 3, se constată că Nitrotriazonul a prezentat o activitate antimicobacteriană pozitivă, cu valori CMI și CMB variind de la 100 la 200 μg/ml (tab.3). Deși nu se poate estima o acțiune sporită antituberculoasă, faptul că substanța cercetată are și un potențial antimicobacterian este destul de promițător, în special pentru infecții asociate provocate de bacterii gram pozitive și gramnegative, fungi și micobacterii.

**Discuții și concluzii.** Odată cu apariția numărului mare de infecții fungice în special la pacienții imunocompromiși precum HIV și SIDA, cancerul, pacienții cu transplant, utilizarea excesivă a antibioticelor, apariția rezistenței fungice la agenții disponibili în prezent, se creează necesitatea dezvoltării de noi strategii antifungice eficiente. Nitrotriazonul este un nou candidat din grupul 1,2,4 triazolilor cu potenția antifungic promițător (CMI 0,07 mM și CMF 0,1 mM). Evaluarea activității antimicobacteriene denotă că Nitrotriazonul posedă și un potențial antibacterian, în special asupra bacteriilor gram negative (CMI/CMB variind de la 0,0006 la 0,0013 mM), aceste valori fiind substanțial mai mici decât la medicamentele de referință. În urma evaluării rezultatelor determinării activității antimicobacteriene s-a demonstrat și acțiunea Nitrotriazonului asupra *M. tuberculosis*.

Este cunoscut faptul, că terapia pe termen lung cu azoli provoacă rezistență. În acest context, obținerea noilor agenți antifungici cu minime efecte adverse rămâne actuală. Reieșind din faptul, că la pacienții imunocompromiși infecțiile fungice și cele bacteriene de cele mai dese ori se manifestă concomitent, Nitrotriazonul prezintă un interes sporit în calitate de candidat pentru dezvoltarea unui nou produs medicamentos antifungic și antibacterian.

### Bibliografie

- Turan-Zitouni G, Kaplancikli ZA, Yildiz MT, Chevallet P, Kaya D. *Synthesis and antimicrobial activity of 4-phenyl/cyclohexyl-5-(1-phenoxyethyl)-3-[N-(2-thiazolyl)acetamido]thio-4H-1,2,4-triazole derivatives*. Eur J Med Chem. 2005;40(6):607–13.
- Pogrebnoi S., Chiriță C., Valica V., Macaev F., Chifiriuc M.C., Kamerzan C., Uncu L., Uncu A., Negreș S., Ionică F.E., Nicolescu F., Marandiuc I., Ștefănescu E.. *Studies on the antimycobacterial action of a novel compound of the thiadiazole class, 2-(propyl-thio)-5h-[1,3,4]-thiadiazole[2,3-b]-quinazoline-5-one*. Revista” Farmacia”. 2017; 65(1):69-74.
- Oniga S., Araniciu C., Marc G., Uncu L., Palage M., Oniga O. *Synthesis, molecular docking studies and antifungal activity evaluation of new thiazolyl-methylen-1,3,4-oxadiazolines as potential lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase inhibitors*. Revista de chimie. 2019;70(10):3522-3526.
- Gao F, Wang T, Xiao J, Huang G. *Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives*. European Journal of Medicinal Chemistry. Elsevier Masson SAS; 2019; 173:274–81.
- Corneli O, Călin M. *Antibiotice antifungice: clasificare, mecanisme de acțiune și mecanisme de rezistență*. MEDICHUB MEDIA. 2016
- Geronikaki A, Fesatidou M, Kartsev V, Macaev F. *Synthesis and biological evaluation of potent antifungal agents*. Curr Top Med Chem. 2013;13(21):2684-2733.
- Lass-Flörl C, Mayr A, Perkhofer S, et al. *Activities of antifungal agents against yeasts and filamentous fungi: assessment according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-3641.
- Ablordepey SY, Fan P, Ablordepey JH, Mardenborough L. *Systemic antifungal agents against AIDS-related opportunistic infections: current status and emerging drugs in development*. Curr Med Chem. 1999;6(12):1151-1196
- Aggarwal R, Sumran G. *An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles*. Eur J Med Chem. 2020; 205:112652.
- Stratan E., Țurcan N., Crudu V., Morusceag L., et al. *Studiul activității antituberculoase a unor noi tioureide derivați ale acidului 2-(2-fenetil)-benzoic*. Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”. 2012;3(13):243-246.
- Bektaş H, Karaali N, Şahin D, Demirbaş A, Karaoglu ŞA, Demirbaş N. *Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives*. Molecules. 2010;15(4):2427–38.
- Önkol T, Doğruer DS, Uzun L, Adak S, Özkan S, Fethi Şahin M. *Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives*. J Enzyme Inhib Med Chem. 2008;23(2):277–84.
- Zhang J, Wang S, Ba Y, Xu Z. *1,2,4-Triazole-quinoline/quinolone hybrids as potential anti-bacterial agents*. European Journal of Medicinal Chemistry. Elsevier Masson SAS. 2019; 174:1–8.
- Ge X, Xu Z. *1,2,4-Triazole hybrids with potential antibacterial activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Arch Pharm (Weinheim). 2021;354(1):2000223.
- Chandrasekar P. *Management of invasive fungal infections: a role for polyenes*. J Antimicrob Chemother. 2011;66(3):457-465.
- Marichal P, Vanden Bossche H. *Mechanisms of resistance to azole antifungals*. Acta Biochim Pol. 1995;42(4):509-516.
- Gupta D, Jain DK. *Synthesis, antifungal and antibacterial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives*. J Adv Pharm Technol Res. 2015;6(3):141–6.
- Warrilow AG, Martel CM, Parker JE, et al. *Azole binding properties of Candida albicans sterol 14-alpha demethylase (CaCYP51)*. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(10):4235-4245.
- Fung-Tomc JC, Bonner DP. *Recent developments in pradimicin-benanomicin and triazole antibiotics*. Expert Opinion on Investigational Drugs. 1997;6(2):129-145.
- Seelam N, Shrivastava SP, Prasanthi S, Gupta S. *Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents*. J Saudi Chem Soc. 2016 Jul 1;20(4):411–8.
- Ferreira VF, Da Rocha DR, Da Silva FC, Ferreira PG, Boechat NA, Magalhães JL. *Novel 1H-1,2,3-, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- and 4H-1,2,4-triazole derivatives: A patent review (2008-2011)*. Expert Opinion on Therapeutic Patents. Taylor & Francis; 2013;23:319–31.
- Saag MS, Dismukes WE. *Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles*. Antimicrob Agents Chemother. 1988;32(1):1-8.
- Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. *Current and emerging azole antifungal agents*. Clin Microbiol Rev. 1999;12(1):40-79.
- Kaur P, Chawla A. *1,2,4-triazole: A review of pharmacological activities*. Int. Res. J. Pharm. 2017;8(7):10-29.
- Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. *Mechanisms of Antifungal Drug Resistance*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;5(7):a019752.
- Tatsumi Y, Nagashima M, Shibunushi T, et al. *Mechanism of action of efinaconazole, a novel tri-*

azole antifungal agent. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(5):2405-2409.

27. Stingaci E, Zveaghinteva M, Pogrebnoi S, Lupascu L, Valica V, Uncu L, et al. *New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation*

*and molecular docking studies*. Bioorganic Med Chem Lett. 2020;30(17):127368.

28. Shaker RM, *The chemistry of mercapto- and thio- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis*. General Papers ARKIVOC 2006;(9):59-112.

CZU: 616.379-008.64

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.20>

## INTERACȚIUNEA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE CU MEDICAMENTELE UTILIZATE ÎN COVID-19

Nicolae BACINSCHI<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. univ., Sofia ALEXANDRU<sup>2</sup>, master în managementul sănătății publice, Anna DONICA<sup>2</sup>, master în managementul sănătății publice, Elena TUDOR<sup>2</sup>, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM, Anastasia CARACAȘ<sup>1</sup>, Eugenia VASILACHE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

*e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md*

### Rezumat

Pandemia COVID-19 a ridicat noi probleme de sănătate la nivel mondial, inclusiv prin suprapunerea infecției SARS CoV-2 cu tuberculoza, HIV/SIDA, caracterizate prin morbiditate și mortalitate înaltă. Tratamentul acestor infecții a ridicat din start problemele asocierii medicamentelor antituberculoase și cele utilizate în tratamentul COVID-19 în contextul eficacității și inofensivității. Interacțiunile medicamentoase ale preparatelor antituberculoase cu antiretrovirale, antiinflamatoare, antibacteriene, deși sunt în parte cunoscute, necesită abordări noi în aspectul particularităților evoluției infecției cu SARS CoV-2, momentului asocierii COVID-19 și/sau tuberculozei, preparatelor antituberculoase incluse în schemele de tratament ale tuberculozei.

**Cuvinte-cheie:** preparate antituberculoase, antiretrovirale, antiinflamatoare, antibacteriene, COVID-19.

### Summary. Interaction of anti-tuberculosis preparations with drugs used in COVID-19

The COVID-19 pandemic has raised new global health issues, including overlapping SARS CoV-2 infection with tuberculosis, HIV/AIDS, marked by high morbidity and mortality. The treatment of these infections has raised from the outset the efficacy and safety assessment of combining antituberculosis drugs and those used in the treatment of COVID-19. Drug interactions of antituberculosis preparations with antiretrovirals, anti-inflammatory, antibacterial, although partly known, require new approaches in terms of the peculiarities of the evolution of SARS CoV-2 infection, the time of co-infection (association) with COVID-19 and/or tuberculosis, antituberculosis preparations included in treatment regimens.

**Key-words:** anti-tuberculosis preparations, antiretrovirals, anti-inflammatory, antibacterial drugs, COVID-19.

### Резюме. Взаимодействие противотуберкулезных препаратов с лекарствами, применяемыми при COVID-19

Пандемия COVID-19 создала новые глобальные проблемы для здравоохранения, включая коинфекцию SARS CoV-2 с туберкулезом, ВИЧ/СПИД, из-за высокой заболеваемости и смертности. При лечении этих инфекций острой стала проблема сочетания противотуберкулезных средств и препаратов, используемых для лечения COVID-19, с точки зрения эффективности и безопасности. Лекарственные взаимодействия противотуберкулезных средств с антиретровирусными, противовоспалительными, антибактериальными препаратами, хотя и частично известны, требуют новых подходов с точки зрения особенностей развития инфекции SARS CoV-2, времени коинфекции COVID-19 и/или туберкулеза, противотуберкулезные препараты, входящие в схему лечения туберкулеза.

**Ключевые слова:** противотуберкулезные препараты, антиретровирусные, противовоспалительные, антибактериальные препараты.