

Чувствительность плесневых грибов *Aspergillus niger* к новым синтетическим аналогам природных изокумариновых антибиотиков

В. Т. АБАЕВ^{1,2}, Г. С. КАЧМАЗОВ¹, *А. В. ГУТНОВ¹, А. Ю. ТУАЕВА³, П. М. ШПУНТОВ⁴

¹ Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия

² Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь, Россия

³ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

⁴ Кубанский Государственный Технологический Университет, Краснодар, Россия

Sensitivity of Fungal Microbe *Aspergillus niger* to New Synthetic Analogs of Natural Isocoumarin Antibiotics

VLADIMIR T. ABAEV^{1,2}, GENNADY S. KACHMAZOV¹, *ANDREY V. GUTNOV¹,
ALBINA Y. TUAEVA³, PAVEL M. SHPUNTOV⁴

¹ K. L. Khetagurov North Ossetian State University, Vladikavkaz, Russia

² North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

³ National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

⁴ Kuban State Technological University, Krasnodar, Russia

Резюме

Определена чувствительность полевых культур плесневых грибов *Aspergillus niger* к новым синтетическим аналогам природных противогрибковых антибиотиков ряда изокумаринов в сравнении с антимикотической активностью известных препаратов. Регистрировали минимальную микоцидную концентрацию (ММЦК) и минимальную микостатическую концентрацию (ММСК) препаратов. Ингибирующий эффект (ИЭ) выражался отношением среднего диаметра колоний опытных проб к среднему диаметру колоний контрольных проб. Из результатов, приведённых в настоящей работе, следует, что исследованные полевые культуры *A. niger* наиболее чувствительны к антимикотическим препаратам, относящимся к производным N-метилнафтилметиламина и полиеновым антимикотикам — тербинафину (ММЦК = 0–2 мкг/см³) и нистатину (ММЦК = 4–8 мкг/см³, ИЭ-1 = 1,69, ИЭ-К2 = 1,51), которые оказывают выраженное микоцидное действие. Другие исследованные препараты, в том числе и синтезированные аналоги природных изокумаринов оказывали на культуры плесневых грибов *A. niger* лишь микостатическое действие: флуконазол — ММСК = >64 мкг/см³, ИЭ-К1 = 3,38, ИЭ-К2 = 2,52; гризеофульвин — ММСК = >64 мкг/см³, ИЭ-К1 = 1,79, ИЭ-К2 = 1,53; 3-(3-оксобутил)-изокумарин — ММСК = >64 мкг/см³, ИЭ-К1 = 1,27, ИЭ-К2 = 1,07; 7-флуоро-3-(оксобутил)-1-N-изохромен-1-он — ММСК = >64 мкг/см³, ИЭ-К1 = 1,28, ИЭ-К2 = 1,03; (Е)-3-(3-оксобутил-1-ен-1-ил)-1-N-изохромен-1-он — ММСК = >64 мкг/см³, ИЭ-К1 = 1,12, ИЭ-К2 = 1,06; 3-(3,3-дифторбутил)-1-N-изохромен-1-он — ММСК = >64 мкг/см³, ИЭ-К1 = 1,34, ИЭ-К2 = 1,25.

Ключевые слова: плесневые грибы; *Aspergillus niger*; антибиотики; изокумарины; тербинафин; нистатин

Для цитирования: Абаев В.Т., Качмазов Г.С., Гутнов А.В., Туаева А.Ю., Шпунтов П.М. Чувствительность плесневых грибов *Aspergillus niger* к новым синтетическим аналогам природных изокумариновых антибиотиков. *Антибиотики и химиотер.* 2023; 68 (11–12): 23–29. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-23-29>.

Abstract

The sensitivity of field cultures of fungal microbe *Aspergillus niger* to new synthetic analogs of natural antifungal antibiotics of the isocoumarin class was determined in comparison with antimycotic activity of known drugs. The minimal mycotoxic concentration (MMCC) and minimal mycostatic concentration (MMSC) of the drugs were documented. The inhibitory effect (IE) was expressed as the ratio of the average colony diameter of experimental samples to the average colony diameter of control samples. From the results presented in the present work, it follows that the investigated field cultures of *Aspergillus niger* are most sensitive to antimycotic drugs belonging to N-methylnaphthylmethylamine derivatives and polyene antimycotics — terbinafine (MMSC = 0–2 µg/cm³) and nystatin (MMSC = 4–8 µg/cm³, IE-1 = 1.69, IE-K2 = 1.51), which have a pronounced mycotoxic effect. Other studied preparations, including synthesized analogues of natural isocoumarins, showed only mycostatic effect on cultures of fungal microbe *Aspergillus niger*: fluconazole — MMSC = more than 64 µg/cm³, IE-K1 = 3.38, IE-K2 = 2.52; griseofulvin — MMSC = more than 64 µg/cm³, IE-K1 = 1.79, IE-K2 = 1.53; 3-(3-oxobutyl)-isocoumarin — MMSC = more than 64 µg/cm³, IE-K1 = 1.27, IE-K2 = 1.07; 7-fluoro-3-(oxobutyl)-1-N-isochromene-1-one — MMSC = greater than 64 µg/cm³, IE-K1 = 1.28, IE-K2 = 1.03; (E)-3-(3-oxobutyl-1-en-1-yl)-1-N-isochromene-1-one — MMSC = greater than 64 µg/cm³, IE-K1 = 1.12, IE-K2 = 1.06; 3-(3,3-difluorobutyl)-1-N-iso-chromene-1-one — MMSC = greater than 64 µg/cm³, IE-K1 = 1.34, IE-K2 = 1.25.

Введение

В ходе постоянно происходящих в природе преобразований и во многих процессах человеческой деятельности грибы играют значительную роль. Кроме их крайне важного влияния на многие природные процессы, следует признать, что в порче продуктов питания, на всех этапах производства, грибы занимают доминирующее положение [1, 2]. Хлеб, в этом смысле, не является исключением [3]. Плесневение является наиболее распространённым видом порчи хлеба и возникает при неправильном режиме хранения. Споры плесеней, попавшие на готовый хлеб, быстро развиваются, особенно при повышенной влажности и температуре. Принято считать, что развитие плесеней начинается с поверхности хлеба, а затем через трещины в корке проникают в мякиш. Основным мероприятием на специализированных предприятиях, обеспечивающим высокое качество хлеба, является строгое соблюдение установленного технологического режима производства и санитарно-гигиенических требований. Вместе с тем, для борьбы с плесневением хлеба могут быть использованы и другие методы: обработка поверхности хлеба или упаковочного материала химическими консервантами (этиловым спиртом, солями пропионовой и сорбиновой кислот); стерилизация упакованного хлеба токами высокой частоты; хороший эффект отмечают при замораживании хлеба.

Плесневение хлеба чаще всего вызывают грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* и *Alternaria*, что не исключает присутствия представителей других таксономических групп. Как следствие гидролиза крахмала и белков, под воздействием плесневых экзоферментов, хлеб приобретает неприятный затхлый запах и вкус. Однако особого внимания заслуживает тот факт, что заплесневелый хлеб непригоден в пищу, ввиду интенсивного образования грибами микотоксинов и афлатоксинов, которые концентрируются не только в наружных слоях хлеба, но и в

значимых количествах диффундируют в глубокие слои мякиша. При этих обстоятельствах плесневение хлеба и других продуктов питания, следует рассматривать не только с экономической, но с медико-биологической точки зрения, как вероятные источники возбудителей микозов и микотоксикозов человека.

Огромный экономический и медико-биологический ущерб, причиняемый плесневыми грибами, объясняет растущий интерес к разработке и внедрению в практику противогрибковых агентов новых структурных типов и механизмов действия [4, 5].

Природные изокумарины являются известными биологически-активными веществами, проявляющими выраженную антимикробную, цитотоксическую, антиоксидантную, противовоспалительную, антимикобактериальную, антиплазмодийную, противовирусную и инсектицидную активность [6]. В частности, группа природных изокумаринов, названная бутилизокумаринами, была выделена из эстрагона (*Artemisia dracunculus*) [7]. Отличительной особенностью этой группы соединений является наличие четырёхуглеродного заместителя в третьем положении изокумаринового цикла. На рис. 1 представлены типичные представители этой группы, которые, как оказалось, обладают ярко выраженными противогрибковыми свойствами против грибка *Pyricularia grisea*, поражающего рис и другие однодольные, и вызывающего до 30% потери урожайности риса в мире. Полученные соотношения структура–активность показали, что чем менее полярен бутильный заместитель в изокумарине, тем сильнее выражены противогрибковые свойства. Например, корфин II показал значительно большую активность, чем артемидиол IV.

Ранее на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К. Л. Хетагурова» был разработан оригинальный метод получения 3-(3-оксобутил)изокумаринов и его химических аналогов, родственных

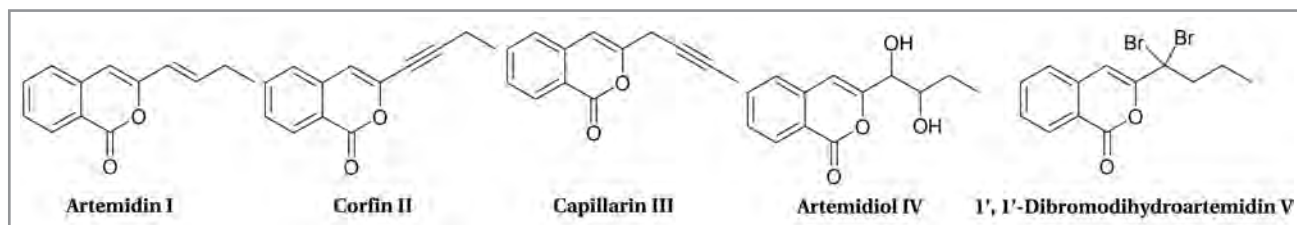


Рис. 1. Представители природных бутилизокумаринов
Fig. 1. Representatives of natural butyl isocoumarins

природным бутилизокумаринам [8]. Так как противогрибковые свойства этого класса кетонов не были известны, целью нашего исследования стало определение чувствительности полевых культур плесневых грибов *Aspergillus* к антимикотическим препаратам разных групп и сравнение с противогрибковой активностью полученных производных бутилизокумарина.

Материал и методы

Плесневые грибы были выделены из 25 образцов пшеничного хлеба, произведённого различными хлебопекарными предприятиями города Владикавказа.

По макро- и микро-морфологическим свойствам 20 штаммов отнесены к роду *Aspergillus* [9–11]. Исследование чистых культур позволило 9 из них идентифицировать как *Aspergillus niger* (рис. 2). В эксперимент по определению устойчивости к антимикотическим препаратам произвольно выбрано 5 из 9 идентифицированных.

Группа контрольных препаратов, исследованная на антимикотическую активность, включала:

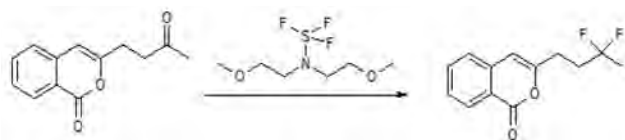
- нистатин — относится к полиеновым антимикотикам;
- флуконазол — относится к производным 1,2,4-триазола;
- тербинафин — относится к производным N-метилнафтилметиламина;
- гризеофульвин — относится к производным бензофурана.

Из приведённых характеристик следует, что включённые в эксперимент фармацевтические препараты относились к различным химическим группам.

Результаты и обсуждение

В эксперименте были представлены следующие впервые синтезированные вещества родственные природным бутилизокумаринам (рис. 3).

3-(3,3-Дифторбутил)-1-Н-изохромен-1-он был получен деоксифторированием известного 3-(3-оксобутил)-изокумарина реагентом Deохо-Fluor по реакции:



Синтез 3-(3,3-Дифторбутил)-1-Н-изохромен-1-она. 3-(3-Оксобутил)-изокумарин (0,65 г,

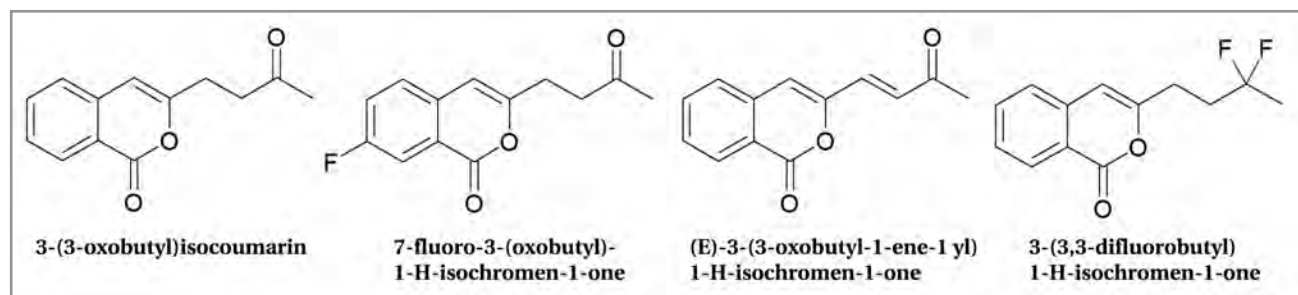


Рис. 3. Синтезированные вещества
Fig. 3. Synthesized substances

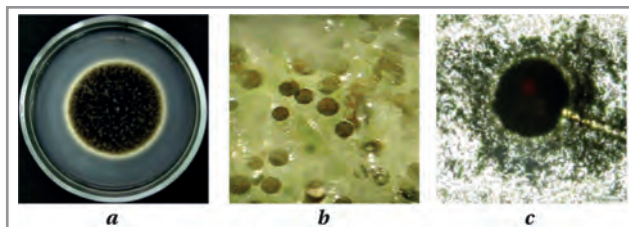


Рис. 2. Культурально-морфологические свойства выделенных штаммов *Aspergillus niger*.

a — макро; *b* — $\times 80$; *c* — $\times 400$.

Fig. 2. Cultural and morphological properties of the isolated *Aspergillus niger* strains:

a — macro; *b* — $\times 80$; *c* — $\times 400$.

3 ммоль) суспендировали в 3 мл толуола, смесь помещали в трубку высокого давления с тефлоновым затвором, и добавляли 50% раствор Deохо-Fluor в толуоле (4 г, 9 ммоль) и этанол (10 мкл). Реакция нагревалась при 100°C в течение 6 ч. После завершения трубку охладили до комнатной температуры и открыли. Реакция была промыта водой (2 \times 10 мл), органический слой отделён и упарен, сырой продукт в остатке очищен хроматографией на силикагеле в системе петролейный эфир — этилацетат 9:1 (*R_f* продукта 0,7). Чистые фракции объединяли, упаривали и остаток перекристаллизовывали из смеси петролейный эфир — этилацетат. Полученный кристаллический продукт отфильтровывали и промывали петролейным эфиром. Выход 0,43 г (60% от теории). Т. пл. $54\text{--}55^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-ЯМР}$: (400 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 2,76 (dd, $J = 9,6, 6,6$ Hz, 2H), 2,29 (qd, $J = 16,1, 8,1$ Hz, 2H), 1,67 (t, $J = 18,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-ЯМР}$: (101 МГц, CDCl_3) δ 162,75 (s), 156,00 (s), 137,28 (s), 134,91 (s), 129,57 (s), 127,97 (s), 125,22 (s), 123,32 (t, $J = 477,41$ Hz), 120,17 (s), 103,59 (s), 32,20 (m), 35,27 (t, $J = 25,8$ Hz), 26,88 (t, $J = 5,2$ Hz), 23,64 (t, $J = 27,5$ Hz). HRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2\text{Na}$ calcd. 261.070306; m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ found 261.0698.

Антимикотическое действие определяли в серии двукратных разведений препаратов по степени ингибирования линейных размеров колоний (мм) через 7 дней инкубации в чашках Петри на картофельно-сахарозном агаре при температуре 25°C .

При этом регистрировали минимальную микоцидную концентрацию (ММЦК) и минимальную микостатическую концентрацию (ММСК) препаратов.

Навески препаратов готовились с учётом количества активного вещества в лекарственной форме (капсула, таблетка). Для удобства и точности взвешивания фармацевтические препараты и производные бутилизокumarина тщательно растирали в фарфоровой ступе и перемешивали с химически и биологически инертной массой балластного вещества, в качестве которого использовали диатомит (кизельгур) в соотношении 1:10 к массе действующего вещества (с учётом массы вспомогательных веществ в лекарственной форме). Навески, соответствующие 2, 4, 8, 16, 32 и 64 мкг/см³, смывали 3 см³ 70% этилового спирта, чем обеспечивали стерильность и равномерность распределения в питательной среде. Одна из контрольных проб (К1) представляла собой картофельно-сахарозный агар без каких-либо дополнительных веществ. Для учёта возможного ингибирующего влияния спирта готовился второй контроль (К2), который включал 3 см³ 70% этилового спирта и максимальную навеску балластного вещества.

Автоклавированный при 1,0 атм в течение 20 мин картофельно-сахарозный агар остужали до 45–50°C, вносили в него соответствующую навеску подготовленного препарата, тщательно перемешивали и разливали в чашки Петри. Застывшие среды подсушивали в течение 90–120 мин. Инокулят отбирали уколом бактериологической иглой с периферических участков колонии предварительно подготовленной чистой культуры и также уколом переносили в центр стерильной чашки.

В результате проведённых исследований получены результаты, представленные в таблице.

Спирт, использованный в качестве растворителя и дезинфицирующего вещества, оказывал на плесневые культуры *A.niger* незначительный подавляющий эффект (К1/К2), который, в среднем, во всех экспериментальных пробах составил 1,16.

Наиболее выраженный антимикотический эффект отмечен у тербинафина (рис. 4), ММЦК которого зарегистрирована в интервале разведений до 2 мкг/см³. В первом контроле К1 средний диаметр колоний равнялся 87,30 мм. В контроле со спиртом К2 — 77,44 мм. На чашках Петри, картофельно-сахарозный агар которых содержал 2 мкг/см³ препарата, рост *A.niger* не регистрировался.

Кроме тербинафина, микоцидный эффект отмечен и у нистатина, но ММЦК его зарегистрирована в интервале разведений 4–8 мкг/см³ (рис. 5). В контроле К1 средний диаметр колоний равнялся 87,16 мм. В контроле со спиртом К2 — 77,94 мм. Средний диаметр колоний при концентрации 4 мкг/см³ составил 51,44 мм, следовательно, ИЭ-К1 составил 1,69, а ИЭ-К2 — 1,51. На чашках,

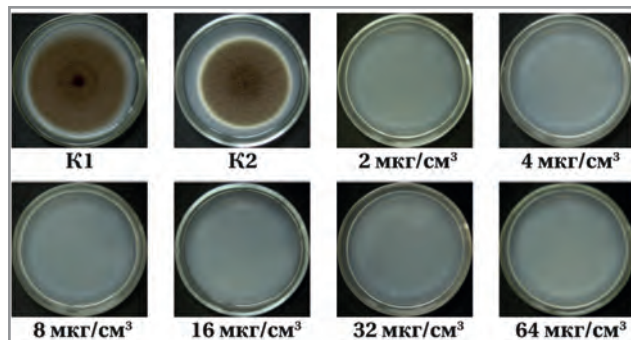


Рис. 4. Рост *Aspergillus niger* на картофельно-сахарозном агаре с тербинафином.

Fig. 4. Growth of *Aspergillus niger* on potato sucrose agar with terbinafine.

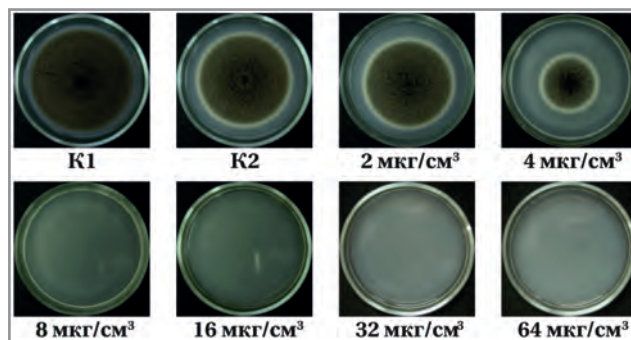


Рис. 5. Рост *Aspergillus niger* на картофельно-сахарозном агаре с нистатином.

Fig. 5. Growth of *Aspergillus niger* on potato sucrose agar with nystatin.

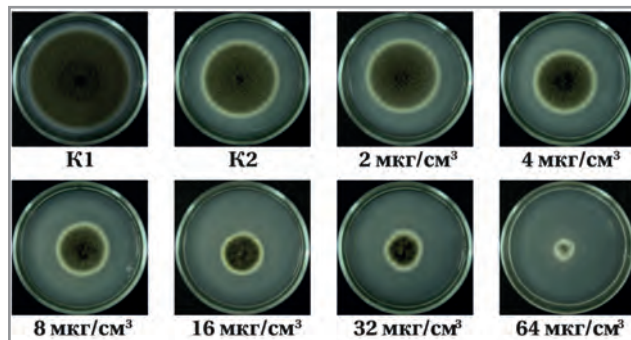


Рис. 6. Рост *Aspergillus niger* на картофельно-сахарозном агаре с флуконазолом.

Fig. 6. Growth of *Aspergillus niger* on potato sucrose agar with fluconazole.

агар которых содержал 8 мкг/см³ препарата, рост *A.niger* уже не регистрировался.

Другие исследованные препараты не проявили микоцидной активности в концентрациях от 2 до 64 мкг/см³, но в разной степени оказывали микостатический эффект.

Наиболее выраженная микостатическая активность зарегистрирована в чашках Петри с флуконазолом (рис. 6). В контроле К1 средний диаметр колоний равнялся 85,54 мм, в контроле К2 — 63,84 мм. При концентрации препарата 64 мкг/см³

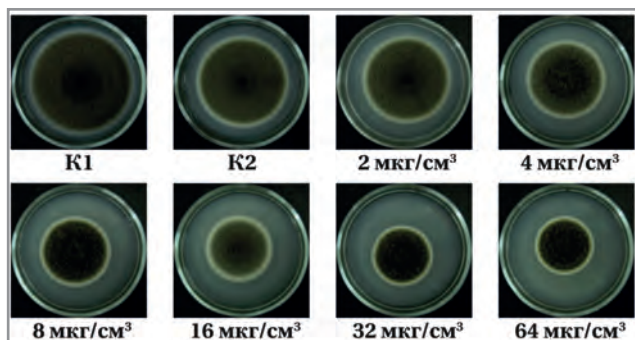


Рис. 7. Рост *Aspergillus niger* на картофельно-сахарозном агаре с гризеофульвином.

Fig. 7. Growth of *Aspergillus niger* on potato sucrose agar with griseofulvin.

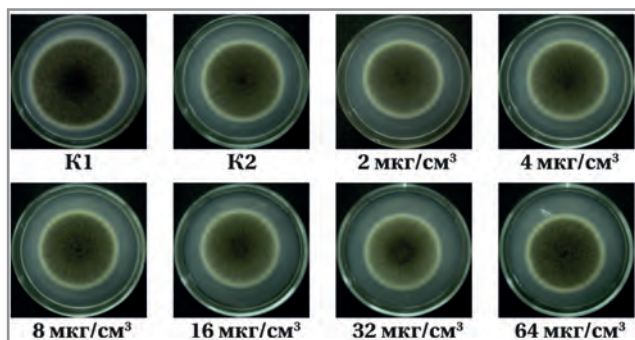


Рис. 8. Рост *Aspergillus niger* на картофельно-сахарозном агаре с 3-(3-оксобутил)изокумарином.

Fig. 8. Growth of *Aspergillus niger* on potato sucrose agar with 3-(3-oxobutyl)isocoumarin.

средний диаметр колоний составил 25,3 мм. Следовательно, при максимальной концентрации препарата ИЭ-К1 составил 3,38, а ИЭ-К2 — 2,52.

Исследования антимикотической активности гризеофульвина, также позволили выявить только микостатический эффект (рис. 7). В контроле К1 средний диаметр колоний равнялся 84,88 мм, а в контроле К2 — 72,46 мм. При концентрации препарата 64 мкг/см³ средний диаметр колоний составил 47,24 мм. Следовательно, при максимальной концентрации гризеофульвина ИЭ-К1 составил 1,79, а ИЭ-К2 — 1,53.

Исследование антимикотической активности четырёх впервые синтезированных аналогов природных изокумаринов показало, что ни один из них не оказывает микоцидного действия на полевые культуры *A. niger*. В результате эксперимента выявлен заметный микостатический эффект, который однако не превышает эффективности коммерческих препаратов.

В эксперименте с 3-(3-оксобутил)-изокумарином (рис. 8) в контрольных К1 чашках Петри средний диаметр колоний равнялся 77,24 мм, а в контроле К2 — 65,5 мм. При концентрации препарата 64 мкг/см³ средний диаметр колоний составил 60,76 мм. Следовательно, при максималь-

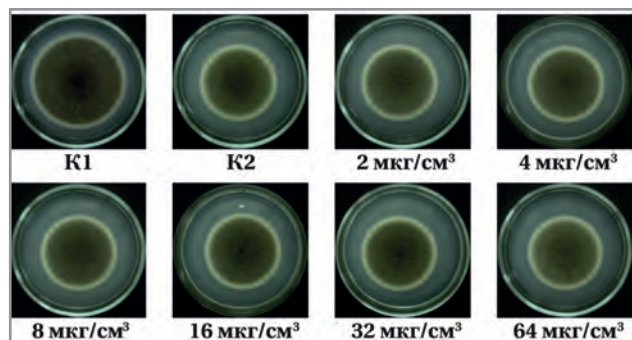


Рис. 9. Рост *Aspergillus niger* на картофельно-сахарозном агаре с 7-флуоро-3-(оксобутил)-1-Н-изохромен-1-оном.

Fig. 9. Growth of *Aspergillus niger* on potato sucrose agar with 7-fluoro-3-(oxobutyl)-1-H-isochromen-1-one.

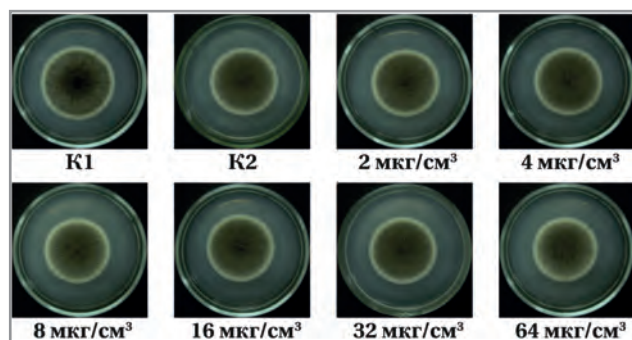


Рис. 10. Рост *Aspergillus niger* на картофельно-сахарозном агаре с (Е)-3-(3-оксобутил-1-ен-1-ил)-1-Н-изохромен-1-оном.

Fig. 10. Growth of *Aspergillus niger* on potato sucrose agar with (E)-3-(3-oxobutyl-1-en-1-yl)-1-H-isochromen-1-one.

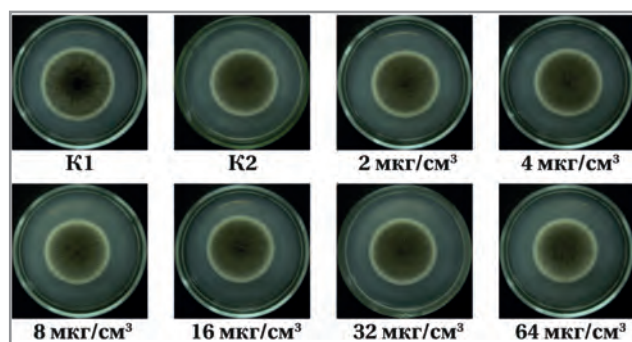


Рис. 11. Рост *Aspergillus niger* на картофельно-сахарозном агаре с 3-(3,3-дифторбутил)-1-Н-изохромен-1-оном.

Fig. 11. Growth of *Aspergillus niger* on potato sucrose agar with 3-(3,3-difluorobutyl)-1-H-isochromen-1-one.

ной концентрации препарата ИЭ-К1 составил 1,27, а ИЭ-К2 — 1,07.

Исследование антимикотического действия вещества 7-флуоро-3-(оксобутил)-1-Н-изохромен-1-он показало, что в контрольных К1 чашках Петри (рис. 9) средний диаметр колоний равнялся

Чувствительность *Aspergillus niger* к антимикотическим препаратам разных групп
Sensitivity of *Aspergillus niger* to antimycotic drugs of different groups

Препарат	Показатель действия	Доза препарата (мкг/см ³)							
		K1	K2	2	4	8	16	32	64
<i>Aspergillus niger</i>									
Тербинафин	Ø	87,30	77,44	0	0	0	0	0	0
	ИЭ-K1		1,12	—	—	—	—	—	—
	ИЭ-K2			—	—	—	—	—	—
Нистатин	Ø	87,16	77,94	74,54	51,44	0	0	0	0
	ИЭ-K1		1,12	1,17	1,69	—	—	—	—
	ИЭ-K2			1,04	1,51	—	—	—	—
Флуконазол	Ø	85,54	63,84	59,84	50,42	33,60	31,5	30,10	25,30
	ИЭ-K1		1,34	1,43	1,69	2,54	2,71	2,84	3,38
	ИЭ-K2			1,06	1,26	1,90	2,02	2,12	2,52
Гризеофульвин	Ø	84,88	72,46	69,24	64,42	55,60	50,80	48,34	47,24
	ИЭ-K1		1,17	1,22	1,31	1,52	1,67	1,75	1,79
	ИЭ-K2			1,04	1,12	1,30	1,42	1,50	1,53
3-(3-оксобутил) изокумарин	Ø	77,24	65,50	63,12	62,98	62,56	62,46	61,34	60,76
	ИЭ-K1		1,18	1,22	1,22	1,23	1,23	1,26	1,27
	ИЭ-K2			1,03	1,04	1,04	1,05	1,06	1,07
7-флуоро-3-(оксобутил)-1-Н-изохромен-1-он	Ø	76,86	61,94	61,64	61,20	60,38	60,36	59,98	59,84
	ИЭ-K1		1,24	1,24	1,25	1,27	1,27	1,28	1,28
	ИЭ-K2			1,00	1,01	1,02	1,02	1,03	1,03
(Е)-3-(3-оксобутил-1-ен-1-ил)-1-Н-изохромен-1-он	Ø	56,84	53,62	52,86	52,72	52,66	52,44	52,02	50,56
	ИЭ-K1		1,06	1,07	1,07	1,08	1,08	1,09	1,12
	ИЭ-K2			1,01	1,01	1,01	1,02	1,03	1,06
3-(3,3-дифторбутил)-1-Н-изохромен-1-он	Ø	57,80	53,88	53,66	53,40	52,97	52,72	51,64	42,86
	ИЭ-K1		1,07	1,07	1,08	1,09	1,09	1,12	1,34
	ИЭ-K2			1,00	1,01	1,01	1,02	1,04	1,25

Примечание. Ø — средний диаметр колоний (мм); ИЭ-K1 — ингибирующий эффект — отношение среднего диаметра колоний чистых контрольных проб (K1) к среднему диаметру колоний опытных проб; ИЭ-K2 — ингибирующий эффект — отношение среднего диаметра колоний контрольных проб со спиртом (K2) к среднему диаметру колоний опытных проб.

Note. Ø — average diameter of colonies (mm); ИЭ-K1 — inhibitory effect — the ratio of the average diameter of pure control samples' (K1) colonies to the average diameter of experimental samples' colonies; ИЭ-K2 — inhibitory effect — the ratio of the average diameter of colonies of control samples with alcohol (K2) to the average diameter of experimental samples' colonies.

76,86 мм, а в контроле K2 — 61,94 мм. При концентрации препарата 64 мкг/см³ средний диаметр колоний составил 59,84 мм. Следовательно, при максимальной концентрации вещества ИЭ-K1 составил 1,28, а ИЭ-K2 — 1,03.

Действие вещества (Е)-3-(3-оксобутил-1-ен-1-ил)-1-Н-изохромен-1-он на полевые культуры *A.niger* также не показало микоцидного эффекта. В контрольных K1 чашках Петри (рис. 10) средний диаметр колоний равнялся 56,84 мм, а в контроле K2 — 53,62 мм. При концентрации препарата 64 мкг/см³ средний диаметр колоний составил 50,56 мм. Следовательно, при максимальной концентрации вещества ИЭ-K1 составил 1,12, а ИЭ-K2 — 1,06.

В эксперименте с 3-(3,3-дифторбутил)-1-Н-изохромен-1-оном (рис. 11) в контрольных K1 чашках Петри средний диаметр колоний равнялся 57,8 мм, а в контроле K2 — 53,88 мм. При концентрации препарата 64 мкг/см³ средний диаметр колоний составил 42,86 мм. Следовательно, при максимальной концентрации препарата ИЭ-K1 составил 1,34, а ИЭ-K2 — 1,25.

Заключение

Из приведённых результатов следует, что исследованные полевые культуры *A.niger* наиболее чувствительны к антимикотическим препаратам, относящимся к производным N-метилнафтилметиламина и полиеновым антимикотикам — тербинафину (ММЦК = 0–2 мкг/см³) и нистатину (ММЦК = 4 мкг/см³, ИЭ = 43,27), которые оказывают выраженное микоцидное действие. Другие исследованные препараты, в том числе и впервые синтезированные аналоги природных изокумаринов оказывали на культуры плесневых грибов *A.niger* микостатическое действие:

- флуконазол — ММСК = >64 мкг/см³, ИЭ-K1 = 3,38, ИЭ-K2 = 2,52;
- гризеофульвин — ММСК >64 мкг/см³, ИЭ-K1 = 1,79, ИЭ-K2 = 1,53;
- 3-(3-оксобутил)-изокумарин — ММСК = >4 мкг/см³, ИЭ-K1 = 1,27, ИЭ-K2 = 1,07;
- 7-флуоро-3-(оксобутил)-1-Н-изохромен-1-он — МСК = >64 мкг/см³, ИЭ-K1 = 1,28, ИЭ-K2 = 1,03;

- (E)-3-(3-оксобутил-1-ен-1-ил)-1-Н-изохромен-1-он — ММСК = > 64 мкг/см³, ИЭ-К1 = 1,12, ИЭ-К2 = 1,06;
- 3-(3,3-дифторбутил)-1-Н-изохромен-1-он — ММСК = > 64 мкг/см³, ИЭ-К1 = 1,34, ИЭ-К2 = 1,25.

Таким образом, было показано микостатическое действие новых производных бутилизокumarина и подтверждено наше предположение об

усилении противогрибковой активности с ростом липофильности бутильного заместителя.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Литература/References

1. Потороко И.Ю., Калинина И.В., Руськина А.А. Научные подходы в обеспечении качества и безопасности плодов и овощей в процессе хранения. Мировой опыт. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Пищевые и биотехнологии. 2017; 1: 14–18. doi: <https://doi.org/10.14529/food170102>. [Potoroko I.Jyu., Kalinina I.V., Rus'kina A.A. Nauchnye podkhody v obespechenii kachestva i bezopasnosti plodov i ovoshchey v protsesse khraneniya. Mirovoj opyt. Vestnik Juzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pishchevye i Biotekhnologii. 2017; 1: 14–18. doi: <https://doi.org/10.14529/food170102>. (in Russian)]
2. Хмелева Е.В., Бакаева А.Н. Влияние способа подготовки зерна пшеницы на показатели качества и безопасности в технологии зернового хлеба. Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств». 2016; 4: 3–9. doi: <https://doi.org/10.17586/2310-1164-2016-9-4-3-9>. [Khmeleva E.V., Bakaeva A.N. Vliyanie spsoboda podgotovki zerna pshenitsy na pokazateli kachestva i bezopasnosti v tekhnologii zernovogo khleba. Nauchnyj Zhurnal NIU ITMO. Seriya «Protssesy i apparaty pishchevykh proizvodstv». 2016; 4: 3–9. doi: <https://doi.org/10.17586/2310-1164-2016-9-4-3-9>. (in Russian)]
3. Пащенко Л.П., Коломникова Я.П., Аушева Т.А., Пащенко В.Л. Биотехнологические аспекты в обеспечении микробиологической чистоты пшеничного хлеба. Вестник ВГУИТ. 2012; 1: 87–89. doi: <https://doi.org/10.20914/2310-1202-2012-1-87-89>. [Pashchenko L.P., Kolomnikova Ya.P., Ausheva T.A., Pashchenko V.L. Biotekhnologicheskie aspekty v obespechenii mikrobiologicheskoy chistoty pshenichnogo khleba. Vestnik VGUIT. 2012; 1: 87–89. doi: <https://doi.org/10.20914/2310-1202-2012-1-87-89>. (in Russian)]
4. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех. 2003; 200. [Sergeev Jyu.V., Shpigel' B.I., Sergeev A.Jyu. Farmakoterapiya mikozov. M.: Meditsina dlya Vsekh. 2003; 200. (in Russian)]
5. Скрипкин Ю.К., Кулагин В.И., Леценко В.М., Иванов О.Л., Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., Мокина Е.В., Царев В.Н., Трефилов А.Г., Терещенко А.В. Сравнительное изучение противогрибковой активности *in vitro* оригинального итраконазола (орунгал) и его воспроизведенных препаратов. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2004; 1: 60–65. <https://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=327> [Skripkin Jyu.K., Kulagin V.I., Leshchenko V.M., Ivanov O.L., Sergeev Jyu.V., Sergeev A.Jyu., Mokina E.V., Tsarev V.N., Trefilov A.G., Tereshchenko A.V. Sravnitel'noe izuchenie protivogribkovoij aktivnosti *in vitro* original'nogo itrakonazola (orungal) i ego vosproizvedennykh preparatov. Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya. 2004; 1: 60–65. <https://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=327> (in Russian)]
6. Ahmad O.N., Diena M. A., Alaa A. B., Hossam M. A., Shaimaa G. A. M., Gamal A. M., Sabrin R. M. I. Molecules. 2020, 25 (2): 395–489. <https://doi.org/10.3390/molecules25020395>
7. Engelmeier D., Hadacek F., Hofer O., Lutz-Kutschera G., Nagl M., Wurz G., Greger H. Antifungal 3-Butylisocoumarins from Asteraceae-Anthemideae. J. Nat. Prod. 2004, 67, 19–25. <https://doi.org/10.1021/np0301339>
8. Shpuntov P.M., Shcherbinin V. A., Abaev V. T., Butin A. V. New tandem reductive rearrangement of 3-furylphthalides into 3-(3-oxoalkyl)isocoumarins. Tetrahedron Lett. 2016, 1483–1485. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.072>
9. Дудка И.А., Вассер С.П., Элланская И.А. Методы экспериментальной микологии. Справочник. Киев: Наукова думка. 1982; 552. [Dudka I.A., Vasser S.P., Ellanskaya I.A. Metody eksperimental'noj mikologii. Spravochnik. Kiev: Naukova dumka. 1982; 552. (in Russian)]
10. Мюллер Э., Лёффлер В. Микология: Пер. с нем. М.: Мир. 1995; 343. [Mjuller E., Loeffler V. Mikologiya: Per. s nem. Moscow: Mir. 1995; 343.]
11. Самтон Д., Фотергилл Ф., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов: Пер. с англ. М.: Мир. 2001; 486. [Satton D., Fotergill F., Rinal'di M. Opredelitel' patogennykh i uslovno patogennykh gribov: Per. s angl. Moscow: Mir. 2001; 486.]

Информация об авторах

Абаев Владимир Таймуразович — д. х. н., доцент, кафедра органической химии, Северо-Осетинский государственный университет им. К. Л. Хетагурова, Владикавказ; Химический факультет, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3009-7221

Качмазов Геннадий Созырович — к. в. н., доцент, кафедра технологии пищевых продуктов, Северо-Осетинский государственный университет им. К. Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия. ORCID ID: 0009-0007-2330-7485

Гутнов Андрей Владимирович — к. х. н., доцент, кафедра химии и биотехнологии, Северо-Осетинский государственный университет, Ставрополь, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4492-7639

Туаева Альбина Юрьевна — аспирант, НИЦ «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс НБИКС-Природоподобных технологий (КК НБИКС-ПТ), центр геномных исследований «Курчатовский геномный центр», лаборатория молекулярной генетики дрожжей, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0007-2214-0935

Шпунтов Павел Михайлович — Институт пищевой и перерабатывающей промышленности, Кубанский Государственный Технологический Университет, Краснодар, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3208-2568

About the authors

Vladimir T. Abaev — D. Sc. in Chemistry, Associate Professor, Department of Organic Chemistry, K. L. Khetagurov North Ossetian State University, Vladikavkaz; Department of Chemistry, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3009-7221

Gennady S. Kachmazov — Ph. D. in Veterinary Sciences, Associate Professor, Department of Food Technology, K. L. Khetagurov North Ossetian State University, Vladikavkaz, Russia. ORCID ID: 0009-0007-2330-7485

Andrey V. Gutnov — Ph. D. in Chemistry, Associate Professor, Department of Chemistry and Biotechnology, K. L. Khetagurov North Ossetian State University, Vladikavkaz, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4492-7639

Albina Y. Tuayeva — graduate student, Laboratory of the Molecular Center of Yeast Genetics, National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0007-2214-0935

Pavel M. Shpuntov — Institute of Food and Processing Industry, Kuban State Technological University, Krasnodar, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3208-2568