

# **AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI**

*Əlyazması hüququnda*

## **FUNKSIONALƏVƏZLI SIKLOHEKSAN SIRASI BİRLƏŞMƏLƏRİNNİN ANTİMİKROB AKTİVLİYİ**

İxtisas: 2414.01- Mikrobiologiya

Elm sahəsi: Biologiya

İddiaçı: **Muhammad Shoaib**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün  
təqdim olunan dissertasiyanın

### **AVTOREFERATI**

**BAKİ - 2021**

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin Biologiya fakültəsinin mikrobiologiya laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

Biologiya elmlər doktoru, professor  
**Xudaverdi Qənbər oğlu Qənbərov**

Rəsmi opponətlər:

Biologiya elmlər doktoru, dosent  
**Samirə İmamyar qızı Nəcəfova**



Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru  
**Sənəm İsmail qızı Hüseynova**

Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru  
**Təranə Hafiz qızı Süleymanova**

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının AMEA-nın Mikrobiologiya İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.07 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri: Biologiya elmlər doktoru, professor,  
AMEA-nın həqiqi üzvü

  
**Məmməd Əhəd oğlu Salmanov**

Dissertasiya şurasının elmi katibi: Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru,  
dosent

  
**Anar Teyyub oğlu Hüseynov**

Elmi seminarın sədri: Biologiya elmlər doktoru, dosent

  
**Könül Fərrux qızı Baxşəliyeva**

## GİRİŞ

**Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi.** Yoluxucu xəstəlik törədən mikroorqanizimlərin antibiotik maddələrə qarşı davamlıq qazanması və davamlı bakteriyaların sayının ildən-ilə artmaqda davam etməsi insan sağlamlığı üçün ciddi təhlükə yaradır. Bu isə *“yeni antimikrob vasitələrin axtarışını tələb edir”*<sup>1</sup>. davamlı bakteriyaların sayı ildən- ilə artmaqda davam edir və bu insan sağlamlığı üçün böyük təhlükə yaradır. Qrammüsbət və Qrammənfi bakteriyalar, yüksək aktivlik göstərən məhdud sayda olan antibiotiklərə qarşı davamlıq göstərilir. Davamlıq qazanmış bu mikroorqanizimlər yoluxucu xəstəliklərin müalicəsini əngəlləşdirən əsas səbəblərdən biridir. Buna görə də *“mövcud antibiotiklərə davamlıq qazanmış bakteriyalara qarşı yeni antimikrob preparatların yaradılması günün tələbi kimi qarşıya qoyulmuşdur”*<sup>2</sup>. Mövcud dərman vasitələrinə davamlıq göstərən patogen bakteriyalara qarşı yeni müalicəvi antimikrob agentlərin axtarışı və onların səmərəliliyinin qiymətləndirilməsi müasir dövrün aktual problemlərindəndir.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı *“çoxsaylı antibiotiklərə qarşı davamlıq qazanmış patogenlərlə mübarizə üçün unikal təsirə malik yeni antimikrob agentlərin axtarışının vacibliyini qeyd etmiş”*<sup>3</sup> və dünya alimlərinin diqqətini bu vacib məsələnin həllinə yönəltmişdir. Dünya alimləri funksional qruplara malik yeni üzvi maddələr sintez etməklə patogen mikroorqanizmlərə yüksək həssaslıq verən antimikrob birləşmələrin axtarışı istiqamətində işlərini davam etdirirlər.

Patogen mikroorqanizmlərə qarşı səmərəli preparatların azlığı səhiyyə sistemində ciddi problemə səbəb olmuşdur. Bununla bağlı

---

<sup>1</sup>Saleh, S.S. Biological activity Study for some heterocyclic compounds and their impact on the gram positive and negative bacteria / S.S. Saleh, S.A. Siham, A.M. Israa [et al.] // Energy Procedia, – 2019, 157, – p. 296–306.

<sup>2</sup>Theuretzbacher, U. Global antibacterial resistance; The never-ending story // Journal of Global Antimicrobial Resistance, – 2013, 1(2), – p.63–69.

<sup>3</sup>Suraj, N. Antimicrobial and Antibiotic Resistance / N. Suraj, P. Mali, M. Sapkal // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research, – 2019, 4(1), – p. 184–189.

olaraq yeni antimikrob maddələrin sintezinə diqqət artmış və tədqiqatçılar antimikrob agent kimi müxtəlif mənşəli üzvi maddələrin antibakterial və antifungal xassələrini tədqiq etmişlər.

Yeni antimikrob preparatların alınması üçün müxtəlif strategiyalar hazırlanmışdır. Hazırkı dövrdə *“iqtisadi cəhətdən səmərəli olan və yüksək antimikrob aktivliyə malik yeni üzvi maddələrin sintezinə maraq artmışdır”*<sup>4</sup>. Heterosiklik həlqəli üzvi maddələrin geniş bioloji təsir xassəsinə malik olması onlardan perspektivli antimikrob agent kimi istifadə etmək imkanı yaradır. *“Həlqəvi strukturunda yerləşən müxtəlif funksional qruplara görə bu maddələr güclü fiziki-kimyəvi və bioloji xassələrə malikdirlər”*<sup>5</sup>. İki və daha çox maddələrin birləşməsi nəticəsində alınan hibrid birləşmələr daha yüksək bioloji aktivlik qazanırlar. Buna görə də yeni antimikrob maddələrin alınmasında sintetik üzvi maddələrə diqqət artmışdır.

Müxtəlif üzvi maddələrin ammonium, pirazalon, tion, izatin, indol, piperidin və benzoksazolin kimi funksionaləvəzli törəmələri yüksək antimikrob xassə göstərmişlər. Bu törəmələr xüsusi təsir mexanizminə malik olduqları üçün bakteriyaların resistentlik xassəsinə çətin məruz qalırlar. Bu maddələr müxtəlif farmokoloji (*“antibakterial, antifungal, antidepressant, antiparazitar”*)<sup>6</sup> xassələrə malik olması onlardan səhiyyə sistemində istifadəsinə yol açır. Xinon tərkibli üzvi maddələr əsasında müxtəlif yeni birləşmələr sintez olunmuşdur ki, onlardan bakteriosid, herbisid, fungisid və qurdqovucu vasitə kimi istifadə olunur.

Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələr unikal maddələr olub, qeyri-müəyyən potensial bioloji xassələrə malikdirlər. Həlqəvi strukturdan və funksionaləvəzli qruplardan ibarət olan bu birləşmələr

---

<sup>4</sup>Rani V.L. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Pyrazole-5-one Containing 1, 3, 4-oxadiazole Sulfonyl Phosphonates / V.L. Rani, K. Ravindranath // American Journal of Organic Chemistry, – 2016, 6(1), – p. 1–7.

<sup>5</sup>Gomtsyan, A. Heterocycles in drugs and drug discovery // Chemistry of Heterocyclic Compounds, – 2012, 48, – p. 7–10.

<sup>6</sup>Al-Refai, M. One-pot synthesis and antimicrobial activity of new 4,6-disubstituted-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)thiones / M. Al-Refai, M. Ibrahim, A. Al-Fawwaz [et al.] // Chemistry—A European Journal, – 2017, 8(1), – p. 96-100.

“antitumor”<sup>7</sup>, “antioksidant”<sup>8</sup>, “sitotoksik”<sup>9</sup>, “iltihab əleyhinə”<sup>10</sup> kimi xassələr daşıyırlar. Buna görə də patogen mikroorqanizlərdə davamlıq əmələ gətirməyən yeni və yüksək antimikrob xassəli maddələrin yaradılması çox vacibdir.

Bakı Dövlət Universitetinin kimyaçıları tərəfindən də çoxlu sayda funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələri sintez olunmuş, onların fiziki-kimyəvi xassələri öyrənilmiş, lakin bioloji xassələri, o cümlədən antimikrob aktivliyi tədqiq öyrənmilməmişdir. Bu istiqamətdə tədqiqatların aparılması yeni səmərəli antimikrob preparatların üzə çıxarılmasına imkan verəcəkdir.

**Dissertasiyanın məqsədi və vəzifələri.** Dissertasiya işinin məqsədi funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinin şərti patogen Qrammüsbət və Qrammənfi bakteriyalara, *Candida* cinsli maya göbələklərinə qarşı antimikrob xassələrinin öyrənilməsi olmuşdur. Göstərilən məqsədə çatmaq üçün aşağıdakı vəzifələr qarşıya qoyulmuşdur:

- Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinin şərti patogen Qrammüsbət və Qrammənfi bakteriyalara, *Candida* cinsli maya göbələklərinə qarşı antimikrob aktivliyi aqara diffuziya metodu ilə öyrənmək;
- Şərti patogen Qrammüsbət və Qrammənfi bakteriyalara yüksək antimikrob təsir göstərən maddələrin minimum ingibirləşdirici qatlılığını təyin etmək;

---

<sup>7</sup>Song, L. Dimedone derivative {2-[(4-hydroxy-phenylamino)-methylene]-5, 5-dimethyl-cyclohexane-1, 3-dione} plays an important role in breast cancer treatment / L. Song, H. Kang, D. Liu [et al.] // Tropical Journal of Pharmaceutical Research, – 2015, 14, – p.1719–1722.

<sup>8</sup>Flefel, E.M. Pharmacological evaluation of some novel synthesized compounds derived from spiro (cyclohexane-1, 2'-thiazolidines / E.M. Flefel, H.H. Sayed, A.I. Hashem [et al.] // Medicinal Chemistry Research, – 2014, 23, – p. 2515–2527.

<sup>9</sup>Shoaib, M. Cyclohexane and its functionally substituted derivatives: important class of organic compounds with potential antimicrobial activities / M. Shoaib, A.A. Israyilova, G.K. Ganbarov // Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences, – 2019, 9(1), – 84–87.

<sup>10</sup> Usegilo, M. Synthesis of 3H-spiro [benzofuran-2, 1'-cyclohexane] derivatives from naturally occurring filifolinol and their classical complement pathway inhibitory activity / M. Usegilo, P.M. Castellano, M.A. Operto [et al.] // Bioorganic medicinal Chemistry Letters, – 2006, 16, – p. 5097–5101.

- Yüksək antimikrob xassələrə malik maddələrin Qrammüsbət və Qrammənfi bakteriyaların inkişafına (böyümə əyrisinə) təsirini öyrənmək;
- Yüksək antimikrob xassələrə malik maddələrin bakteriyalara təsir təbiətini-bakteriostatik və bakteriosid təsirini müəyyən etmək.

**Tədqiqatın metodları.** Tədqiq edilən funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrin şərti patogen Qrammüsbət və Qrammənfi bakteriyalara və maya göbələklərinə qarşı antimikrob aktivliyinin skrininqi aqara diffuziya metodu ilə aparılmışdır. Mikrob kulturalarını əkmək və işçi kulturaları saxlamaq üçün mikrobiologiyada qəbul olunmuş ümumi metodlardan istifadə olunmuşdur. Maddələrin Qrammüsbət və Qrammənfi bakteriyalara qarşı minimum ingibirləşdirici qatlığını təyin etmək üçün rezazurinlə rəngləmə üsulundan istifadə edilmişdir. Qrammüsbət və Qrammənfi şərti patogen bakteriyalara qarşı yüksək antimikrob xassə göstərən maddənin bakteriyaların inkişafına və çoxalmasına (böyümə əyrisinə) təsiri duru qidalı mühitdə öyrədilmişdir. Bu halda hüceyrələrin miqdarı optik sıxlığa görə fotoelektrik kolorimetr vasitəsilə təyin edilmişdir. Maddələrin bakteriostatik və bakteriosid təsirə malik olması duru qidalı mühitdə hüceyrələrin ölmə vaxtına əsasən müəyyən edilmişdir.

#### **Dissertasiyanın müdafiəyə təqdim olunan müddələri.**

- Funksional əvəzli sikloheksan birləşmələri şərti patogen bakteriyalara qarşı dəyişkən antimikrob xassələrə malikdirlər. Bu maddələrə qarşı Qrammənfi bakteriyalar yüksək həssaslıq, maya göbələkləri isə davamlıq göstərirlər.
- Etil 2- (4- (2- etoksi -2- oksaetil) triazol -2- il) -6-hidroksi-6-metil-3-okso-4(p-tolil)-2,3,4,5,6,7-heksahidro -1H- indazol -5-karboksilat maddəsinin *Klebsiella pneumoniae* BDU-44 bakteriyasına qarşı minimum ingibirləşdirici qatılığı 31,25 mikq/ml-ə bərabərdir.
- Funksionaləvəzli sikloheksan törəmələri Qrammənfi və Qrammüsbət bakteriyaların inkişafını və çoxalmasını ingibirləşdirən potensial maddələrdir.
- Tədqiq edilən maddələrin antimikrob aktivliyi qatılıqdan asılı olaraq müxtəlif təbiətli təsirə malikdir. Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələri həm bakteriosid, həm də bakteriostatik təsirə malik

olmuşdular. Minimum ingibirləşdirici qatlıqdan az olan miqdar bakteriostatik təsirə, çox olan miqdar isə bakteriosid təsirə malikdir.

**Tədqiqatın elmi yeniliyi.** İlk dəfə olaraq yeni sintez olunmuş 50 ədəd funksionaləvəzli sikloheksan maddələrinin şərti patogen Qrammənfi və Qrammüsbət bakteriyalara, *Candida* cinsli maya göbələklərinə qarşı antimikrob aktivliyi öyrənilmişdir. Maddələr mikroorqanizmlərə qarşı kifayət qədər fərqli xassə nümayiş etmişlər. Belə ki, bakteriyaların tədqiq edilən maddələrə həssaslığı göbələklərə nisbətən xeyli yüksək olduğu, Qrammənfi bakteriyaların isə Qrammüsbət bakteriyalara nisbətən yüksək həssaslığa malik olduğu göstərilmişdir.

Qrammənfi bakteriyalar içərisindən *Acinetobacter baumannii* BDU-32 bakteriyası, Qrammüsbət bakteriyalardan isə *Staphylococcus aureus* BDU-23 bakteriyası tədqiq edilən maddələrə qarşı çox yüksək həssaslığa göstərmişlər. Maddələrin altısı çox yüksək antimikrob xassə göstərərək maksimum ingibirləşmə zonaya (30 mm) malik olmuşlar. Bu maddələrin minimum ingibirləşdirici qatılığı isə 31,25 mik/ml təşkil etmişdir və bakteriyaların inkişaf dinamikasına əhəmiyyətli təsir göstərmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, tədqiq edilən maddələr minimum ingibirləşdirici qatılıqda və ondan az miqdarda bakteriyalara bakteriostatik təsir, minimum ingibirləşdirici qatılıqdan çox miqdarda bakteriosid təsir göstərirlər.

**Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti.** Əldə olunmuş elmi nəticələr funksional əvəzli sikloheksan maddələrin antimikrob xassələri haqqında olan bilikləri zənginləşdirir və maddələrin tam xarakteristikasını (fiziki, kimyəvi və bioloji xassələrini) verməyə imkan verir.

Yalnız Qrammənfi bakteriyalara antimikrob təsir göstərən etil-6-hidroksi -6- metil -3- okso -4- fenil -1,2,3,4,5,6,7- heksahidrobenzo [c] isoksazol-karboksilat maddəsi spesifik olaraq Qrammənfi bakteriyalara qarşı mübarizədə tətbiq oluna bilər (Patent (ixtira) № I 2020 0097, 2020-ci il). Həm Qrammənfi, həm də Qrammüsbət bakteriyaların inkişafını dəyəndirən funksionaləvəzli sikloheksan törəmələri dezinfeksiyaedici vasitə kimi istifadə oluna bilər. Etil-4-fenil-6 (p-tolil)-2-disiano metilen sikloheks-3-en-1-karboksilat birləşməsi bu qəbildən olan maddələrdən biridir.

Etil-2-(4- (2-etoksi -2 oksoetil) tiazol-2-il)-6- hidroksi-6-metil -3-okso -4-(p-tolil) -2,3,4,5,6,7- heksahidro -1H- indazole -5-karboksilat maddəsi *Acinetobacter baumannii* BDU-32 bakteriyasına qarşı yüksək aktivilik göstərərək 24,7 mm ingibirləşmə zonasına və 31,25 mikq/ml minimum ingibirləşmə qatılığına malik olmuşdur. *Escherichia coli* BDU-12 kulturası dietil -2,4- dicyano -3- (4-xlorfenil) -8- morfolino -6-oksobisiklo[3,2,1] oktan-2,4-dikarboksilat maddəsinə daha çox həssas olmuşdur (ingibirləşmə zonası 28,3 mm və minimum ingibirləşmə qatılığı 62,5 mkq/ml). *Klebsiella pneumoniae* BDU-44 bakteriyası etil-4-metil-6-fenil-2-oksikloheks-3-en-1-karboksilat törəməsinə qarşı yüksək həssaslıq göstərmişdir (ingibirləşmə zonası 25,7 mm, minimum ingibirləşmə qatılığı 31,25 mkq/ml). *Pseudomonas aeruginosa* BDU-49 bakteriyası dimetil -5-acetil -1,3- diciano -4- hidroksi -4- metil -2,6- difenil sikloheksan -1,3-dikarboksilat törəməsinə qarşı yüksək həssaslığa malik olmuşdur (ingibirləşmə zonası 26,7 mm, minimum ingibirləşmə qatılığı 62,5 mkq/ml). 2-(1- acetil -5- sian-6- (2,4- dixlorfenil) -2- metil -4 -okso-3-azabisiklo [3.1.0] heksan -2il) malononitril maddəsinə qarşı isə *Staphylococcus aureus* BDU-23 kulturası yüksək həssaslıq göstərmişdir (ingibirləşmə zonası 20,3 mm və minimum ingibirləşmə qatılığı 62,5 mikq/ml). Ayırı-ayrı bakteriya növlərinə qarşı spesifikliyə malik bu funksionaləvəzli sikloheksan törəmələri səmərəli antimikrob maddə kimi tətbiq oluna bilər.

**İddiaçının şəxsi töhfəsi.** Aparılan tədqiqatların yerinə yetirilməsinin bütün mərhələlərində iddiaçı əsas icraçı olmuş və onun gərgin əməyi sayəsində dissertasiya işi tamamlanmışdır.

**Nəşr, dissertasiyanın aprobasiyası və tətbiqi.** Dissertasiyaya aid 15 əsər, o cümlədən 10 məqalə, 4 tezis və 1 patent dərc edilmişdir. 3 məqalə Web of Science bazasına daxil olan impakt faktorlu jurnallarda çap olunub. Dissertasiyanın materialları “Biologiyada innovativ yanaşmalar adlı 9-cu Beynəlxalq konfransda (Bakı, 2019), “Protection and rational use of natural resources of the South Aral Sea region” adlı beynəlxalq konfransda (Nukus, 2020), “XXV International scientific and Practical conference, Scientific dialogue: Issues of Medicine” adlı beynəlxalq konfransda (Sankt-Peterburg, 2020), “XXII International Scientific and Practical conference.

Science of Russia: Goals and tasks” adlı beynəlxalq konfransda (Yekaterinburg, 2020).

**Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilat.** Bakı Dövlət Universiteti.

**Dissertasiyanın strukturu və həcmi.** Dissertasiya işi girişdən və 6 fəsildən, yekun təhlildən, nəticələrdən və istifadə olunmuş ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiyada 15 cədvəl, 24 şəkil və 218 adda ədəbiyyat siyahısı daxil olmaqla 173 səhifədən ibarətdir ki, bu da 233882 işarə təşkil edir.

## FƏSİL I

### **FUNKSIONALƏVƏZLİ SİNTETİK ÜZVİ BİRLƏŞMƏLƏR ANTİMİKROB MADDƏLƏR KİMİ (ƏDƏBİYYAT İCMALI)**

Ədəbiyyat icmalının 1.1 və 1.2 yarım fəsillərində patogen mikroorqanizmlərin dərman maddələrinə qarşı davamlılıq qazanması və bu davamlılığın ildən ilə artmasının fəsadları şərh edilib. Eyni zamanda mikroorqanizmlərin antibiotik maddələrə davamlılığının mexanizmləri açıqlanıb. Burada yeni antimikrob maddələrin axtarışına böyük ehtiyacın yarandığı göstərilib.

Fəslin 1.3 yarım fəslində sintetik üzvi maddələrin potensial antimikrob vasitə kimi istifadə olunması barədə məlumat verilib.

Fəslin 1.4 yarım fəslində məlum sintetik üzvi maddələrin bioloji sistemlərə, o cümlədən patogen mikroorqanizmlərə təsir mexanizmləri araşdırılıb.

Fəslin 1.5 və 1.6 bəndlərində müxtəlif təbiətli sintetik üzvi maddələrin antimikrob xassələrə malik olması göstərilib.

Fəslin 1.7 yarım fəslində sikloheksan maddəsinin müxtəlif xassələri araşdırılıb və onun müxtəlif törəmələrinin bioloji aktivliyə malik olması göstərilib.

Sintetik üzvi maddələrin antimikrob vasitə kimi istifadə olunması və onların mikroblara təsir üsulları, funksionaləvəzli kimyəvi maddələrin antimikrob xassələrə malik olması, sikloheksan birləşmələrinin təbiəti və onun antimikrob xassələri, sikloheksanın diammin, metil və müxtəlif funksional əvəzli birləşmələrinin potensial

antimikrob xassələri araşdırılmışdır.

## FƏSİL II

### MATERIALLAR VƏ İŞİN METODİKASI

Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinin antimikrob xassələrini öyrənmək üçün aşağıdakı test kulturalardan istifadə olunmuşdur: Qrammüsbət bakteriyalara aid *Staphylococcus aureus* BDU-23, *Bacillus Subtilis* BDU-50, *Bacillus mesentericus* BDU-51, *Bacillus megaterium* BDU-N20, Qrammənfi bakteriyalara aid *Escherichia coli* BDU-12, *Klebsiella pneumoniae* BDU-44, *Acinetobacter baumannii* BDU-32, *Pseudomonas aeruginosa* BDU-49 və *Candida* cinsli maya göbələkləri (*Candida tropicalis* BDU LK30, *Candida pelliculosa* BDU KT55 və *Candida pseudotropicalis* BDU MA88). Onların becərilmə şəraiti, qidalı mühitlərin hazırlanması və tərkibi şərh edilmişdir. Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələri Bakı Dövlət Universitetinin Üzvi kimya kafedrasından alınmışdır. İstifadə olunmuş 50 üzvi maddənin struktur quruluşu və onların təcrübə üçün hazırlanma üsulları verilmişdir. Bu maddələrin antimikrob aktivliyinin “*aqara diffuziya metodu*”<sup>11</sup>, “*minimum ingibirləşdirici qatılığın təyini üsulu*”<sup>12</sup>, “*test kulturaların duru qidalı mühitdə optik qatılığının təyini*”<sup>13</sup> və “*maddələrin bakteriosid və bakteriostatik təsiretmə yollarının təyimi üsulları ətraflı göstərilmişdir*”<sup>14</sup>. Minimum ingibirləşdirici qatılığın təyini üçün

---

<sup>11</sup> Balouiri, M. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity; A review / M. Balouiri, M. Sadiki, S.K. Ibsouda // Journal of Pharmaceutical Analysis, – 2016, 6, – p. 71–79.

<sup>12</sup> İsrayilova, A. Biochemical characterization of glutamate racemase—a new candidate drug target against *Burkholderia cenocepacia* infection / A. İsrayilova, S. Buroni, F. Forneris [et al.] // PloS one, – 2016. 11(11), – p. 1–17.

<sup>13</sup> Maia, M.R. Simple and versatile turbidimetric monitoring of bacterial growth in liquid cultures using a customized 3D printed culture tube holder and a miniaturized spectrophotometer: application to facultative and strictly anaerobic bacteria / M.R. Maia, M. Sara, R.J.C. Ana // Frontiers in Microbiology, – 2016, 7, – p. 1381–1386.

<sup>14</sup> Scoffone, V.C. Efflux-mediated resistance to a benzothiadiazol derivative effective against *Burkholderia cenocepacia* / V.C. Scoffone, R. Olga, M. Vadim [et

rezazurində rənglənmə metodu istifadə olunmuşdur. Yüksək aktivliyə malik altı maddələrin duru qidalı mühitdə bakteriyaların inkişafına və çoxalmasına təsiri turbidometrik metodla öyrənmişdir. Makrodurulaşdırma metodu ilə maddələrin patogen bakteriyalara təsir (bakteriostatik və bakteriosid) təbiəti müəyyən edilmişdir.

### FƏSİL III

#### FUNKSIONALƏVƏZLİ SIKLOHEKSAN

#### BİRLƏŞMƏLƏRİNİN ANTİMİKROB AKTİVLİYİNİN

#### SKRİNİNQİ

Aqrar diffuziya metodu ilə əldə olunan nəticələr göstərdi ki, funksionaləvəzli sikloheksan törəmələri çox fərqli antimikrob aktivliyə malikdirlər (cədvəl 3.1). Belə ki, əksər maddələr qrammənfi bakteriyalara, qrammüsbət bakteriyalara nisbətən, yüksək antimikrob təsir göstərmişlər.

#### Cədvəl 3.1

Test maddələrinin 0,3% qatılıqlarında mikroorqanizmlərə qarşı  
göstərdiyi ingibirləşmə zonası (mm)

| No | <i>E. coli</i> | <i>K.pneumoniae</i> | <i>A. baumannii</i> | <i>P. aeruginosa</i> |
|----|----------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| 1  | 17.3±0.4       | 18±0.4              | 27.3±0.2            | 17.7±0.3             |
| 2  | 17.7±0.4       | 20±0.8              | 24±0.4              | 15.3±0.3             |
| 3  | 18±0.2         | 16±0.2              | 25.3±0.5            | 14.3±0.2             |
| 5  | 18±0.3         | 21.3±0.1            | 24.7±0.2            | 14.7±0.1             |
| 6  | 24.3±0.3       | 24±0                | 19.7±0.3            | 15.3±0.3             |
| 8  | 28.3±0.2       | 20±0                | 18±0.2              | 15.7±0.4             |
| 19 | 24.7±0.1       | 21±0.3              | 19.3±0.2            | 14.5±0.4             |
| 24 | 18.3±0.1       | 19.7±0.3            | 17.7±0.2            | 26.7±0.3             |
| 32 | 16±0           | 25.7±0.6            | 16.7±0.2            | 15±0                 |
| 34 | 16.3±0.2       | 28.7±0.3            | 20.7±0.3            | 17±0.3               |
| 46 | 16.3±0.4       | 17.3±0.6            | 22.3±0.3            | 19.7±0.2             |
| 50 | 25.3±0.3       | 17±0                | 19.7±0.1            | 12.3±0.4             |

| No | <i>S. aureus</i>     | <i>B. subtilis</i>    | <i>B. megaterum</i>        | <i>B. mesentericus</i> |
|----|----------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------|
| 6  | 26.7±0.7             | 15.3±0.3              | 14.3±0.3                   | 16.7±0.7               |
| 9  | 20.3±0.3             | 19.3±0.2              | 18.7±0.3                   | 16±0.3                 |
| 16 | 15±0                 | 18.7±0.5              | 17.3±0.3                   | 18±0                   |
| 19 | 16±0.3               | 19.7±0.2              | 18.3±0.1                   | 15.7±0.6               |
| 41 | 17±0                 | 17.7±0.3              | 18±0.3                     | 18±0                   |
| 42 | 12.3±0.6             | 18±0                  | 19.7±0.1                   | 19±0.3                 |
| No | <i>C. tropicalis</i> | <i>C. pelliculosa</i> | <i>C. pseudotropicalis</i> |                        |
| 8  | 21.7±0.2             | 21.3±0.4              | 22.7±0.6                   |                        |
| 9  | 16±0                 | 15.7±0.8              | 21.7±0.1                   |                        |
| 24 | 17.7±0.3             | 15±0                  | 22.3±0.8                   |                        |
| 31 | 15±0                 | 17.3±0.2              | 13.3±0.6                   |                        |
| 32 | 18±0.3               | 15±0.1                | 17.3±0.2                   |                        |
| 34 | 17.7±0.2             | 15.3±0.3              | 18.3±0.2                   |                        |
| 44 | 23.7±0.8             | 17±0                  | 24±0                       |                        |
| 45 | 23.3±0.3             | 18±0                  | 21.7±0.4                   |                        |
| 46 | 20.3±0.2             | 23.7±0.3              | 30±0.6                     |                        |
| 48 | 15±0.3               | 19.7±0.4              | 20.3±0.2                   |                        |
| 49 | 20±0                 | 22±0                  | 20.7±0.6                   |                        |
| 50 | 22.3±0.3             | 17±0                  | 20±0.3                     |                        |

Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinin hamısı bakteriyalara göbələklərə nisbətən daha aktiv təsir göstərmişlər. Bununla belə qrammüsbət bakteriyalar bu maddələrin bəzilərinə qarşı davamlığa malik olmuşlar. Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinin bəziləri Qrammənfi bakteriyalara qarşı çox yüksək antimikrob aktivliyə malik olmuşlar. Bu maddələrə qarşı Qrammüsbət bakteriyalar isə davamlıq göstərmişlər. Deməli, Qrammənfi bakteriyalara qarşı tədqiq olunan maddələr selektiv təsir potensialına malikdirlər.

Qrammənfi bakteriyalara qarşı maddələrin seçici təsire malik olması aşağıdakı kimi olmuşdur. *Escherichia coli* BDU-12 bakteriyası dietil- 2,4- disiano-3- (4- xlorfenil)-8- morfolino-6- aksobisiklo[3,2,1] oktan -2,4- dikarboksilat maddəsinə qarşı yüksək həssaslıq göstərmişdir. Maddənin 0,05; 0,1 və 0,3% qatılıqlarında ingibirləşmə zonası, müvafiq olaraq, 13,7; 17,3 və 28,3 mm

olmuşdur. Tədqiq edilən 50 maddənin 10 ədədi *Escherichia coli* BDU-12 bakteriyasına heçbir təsir göstərməmişdir. *Klebsiella pneumonia* BDU-44 bakteriyası, *Escherichia coli* BDU-12 bakteriyası ilə müqayisədə, tədqiq edilən maddələrə daha çox davamlı olmuşdur. Belə ki, 15 maddə bu bakteriyaya qarşı tam inaktiv olmuşdur. Lakin diizoprofil-2,4- disiano-8 (dietilomino) -3-(2-furil) -6- oksobisiklo [3,2,1] oktan 2,4 dikarboksilat maddəsi bu bakteriyaya güclü antimikrob təsir göstərmişdir. Maddənin 0,05; 0,1 və 0,3% qatılıqlarında bakteriyaya qarşı ingibirləşmə zonası 14,3; 19,7 və 28,7 mm olmuşdur. *Acinetobacter bammani* BDU-32 bakteriyası maddələrin əksəriyyətinin təsirinə məruz qalmışdır və yalnız 4 maddə bu bakteriyaya təsir göstərə bilməmişdir. Etil 3 (allilamino) 9,9 dimetil - 7,11- dokso-1,5- difelnilspiro [5;5] unde-2-en-2- karboksilat maddəsi *Acinetobacter bammani* BDU-32 bakteriyasına qarşı daha yüksək antimikrob təsirə malik olmuşdur və 0,05% qatılıqda ingibirləşmə zonası 14 mm- 0,3% qatılıqda isə 27,3 mm-ə bərabər olmuşdur. Bununla bərabər qeyd etmək olar ki, diisopropil-2,4-disiano-8-(dietilamino)-3-(2-furil)-6-oksobisiklo [3.2.1] octne-2,4- dikarboksilat maddəsi *Acinetobacter baumannii* BDU-32 bakteriyasına qarşı əhəmiyyətli dərəcədə antimikrob təsirə malik olmuşdur.

Qrammənfi bakteriyalardan *Pseudomonas aeruginosa* BDU-49 tədqiq edilən maddələrə qarşı daha çox davamlıq göstərmişdir. Belə ki, maddələrin əksəriyyəti bu bakteriyaya yalnız 0,3% qatılıqda təsir göstərə bilmişdir. Maddələrin 13-ü isə bu bakteriyaya qarşı antimikrob təsirə malik olmamışdır. Lakin dimetil-5- aktil-1,3-disiano-4-hidroksi-4- metil-2,6-difenilsikloheksan-1,3-dikarboksilat maddəsinin 0,05; 0,1 və 0,3% qatılıqlarında bakteriyanın ingibirləşmə zonası, müvafiq olaraq, 16;19,3 və 26,7 mm olmuşdur.

Qrammüsbət bakteriyalardan tədqiq olunan maddələrə qarşı yüksək davamlıq göstərən *Staphylococcus aureus* BDU-23 olmuşdur. Bu bakteriya maddələrin 50%-nə qarşı tam davamlıq göstərmişdir. Digər maddələrin əksəriyyəti yalnız 0,3% qatılıqda antimikrob təsir göstərə bilmişdir. Etil-4-fenil-6(n-tolil)-2-disiano-metilensikloheksan-3-en-1-karboksilat maddəsinin bakteriyaya 0,1% qatılıqda antimikrob təsiri 15,5mm, 0,3 % qatılıqda təsiri isə 26,7

mm inhibirləşmə zonası yaratmışdır. Yalnız bir maddə 2-(1-asetil-5-siano-6-(2,4-diklorfenil)-2-metil-4-okso-3-azabisikloheksan [3.1.0] -2-il) malononitril 0,05% qatılıqda *Staphylococcus aureus* BDU-23 bakteriyasına antibakterial təsir (ingibirləşmə zonası 13,7 mm) göstərmişdir.

Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələri *Bacillus* cinsli Qrammüsbət bakteriyalara da mülayim təsirə malik olmuşlar. Maddələrin 17-si *Bacillus* cinsli bakteriyalar heç bir təsir göstərməmişdir. *Bacillus massentericus* BDU-51 bakteriyası, *Bacillus subtilis* BDU-50 bakteriyasına nisbətən, maddələrə qarşı daha həssas olmuşdur. 5-asetil-6-hidroksi-3,6-dimetil-4-fenil-1-tozil-4,5, 6,7-tetrahidro-1-xindazol maddəsi 0,1 və 0,3% qatılıqlarda *Bacillus mesentericus* BDU-51 bakteriyasında, müvafiq olaraq, 18 və 22 mm ingibirləşmə zonası yaratmışdır. Etil-4-metil-6-fenil-2-disiano metilen sikloheks-3-en-1-karboksilat maddəsinin *Bacillus megaterium* BDU-N20 bakteriyada yaratdığı ingibirləşmə zonası yüksək olmuş və 0,1% qatılıqda 15,3mm, 0,3% qatılıqda 20,3 mm təşkil etmişdir. *Bacillus subtilis* BDU-50 bakteriyasına qarşı yüksək antimikrob təsir etil-3-(propilamino)-9,9-dimetil-7,11-diokso-1,5-di(p-tolil) [5-5] undes-2-en-2-karboksilat maddəsində müşahidə olunmuşdur. Belə ki, bu maddənin 0,1 və 0,3 qatılıqlarında ingibirləşmə zonası 15,3 və 19,7 mm olmuşdur.

Funksionaləvəzli sikloheksan törəmələrinin *Candida* cinsli maya göbələklərinə təsiri də müxtəlif olmuşdur. Belə ki, tədqiq edilən maddələrin 13 ədədi maya göbələklərinə qarşı inaktivlik göstərmişdir. *Candida pseudotropicalis* BDU MA88 göbələyi 1-(6-hidroksi-3,6-dimetil)-2,4-difenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)etane-1 maddəsinə qarşı həssaslıq göstərmiş və onun yaratdığı ingibirləşmə zonası 0,3% qatılıqda 30mm, 0,1% qatılıqda isə 21,7mm olmuşdur. *Candida tropicalis* BDU LK30 göbələyi maddələrin əksəriyyətinə qarşı həssas olmuşdur. Dietil-6-(2-carbomotil hidrozinilidin-4-hidroksi-4-metil-2-fenil sikloheksan-1,3-dikarboksilat maddəsinin *Candida tropicalis* BDU LK30 göbələyində yaratdığı ingibirləşdirmə zonası 24mm (0,3% qatılıqda) olmuşdur. *Candida pelliculosa* BDU KT55 göbələyi maddələrə qarşı nisbətən davamlı olmuşdur.

# FƏSİL IV

## TƏDQIQ OLUNAN MADDƏLƏRİN MİNİMUM İNGİBİRLƏŞDİRİCİ QATILILARININ QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinin minimum ingibirləşdirici qatılığı (MIQ) 2000 mikq/ml ilə 31,25 mikq/ml arasında dəyişir (cədvəl 4.1).

**Cədvəl 4.1**

Test maddələrinin bakteriyalara qarşı təsirinin minimum  
ingibirləşdirici qatılığı (mikq/ml)

| <b>No</b> | <b><i>E. coli</i></b>   | <b><i>K.pneumoniae</i></b> | <b><i>A. baumannii</i></b> | <b><i>P. aeruginosa</i></b> |
|-----------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 2         | 125                     | 125                        | 250                        | 1000                        |
| 5         | 250                     | 125                        | 31.25                      | 500                         |
| 6         | 250                     | 250                        | 125                        | 500                         |
| 8         | 62.5                    | 250                        | 250                        | 500                         |
| 19        | 62.5                    | 125                        | 500                        | 1000                        |
| 24        | 1000                    | 1000                       | 1000                       | 62.5                        |
| 27        | 125                     | 125                        | 125                        | 1000                        |
| 32        | 500                     | 31.25                      | 500                        | 1000                        |
| 34        | 1000                    | 62.5                       | 500                        | 1000                        |
| 50        | 125                     | 1000                       | 500                        | 2000                        |
| <b>No</b> | <b><i>S. aureus</i></b> | <b><i>B. subtilis</i></b>  | <b><i>B.megaterum</i></b>  | <b><i>B.mesentricus</i></b> |
| 5         | 500                     | 250                        | 250                        | 250                         |
| 7         | 250                     | 125                        | 125                        | 125                         |
| 9         | 62.5                    | 125                        | 250                        | 250                         |
| 16        | 500                     | 250                        | 250                        | 250                         |
| 18        | 250                     | 1000                       | 500                        | 500                         |

Qrammüsbət bakteriyalara təsir göstərən minimum ingibirləşdirici qatılığı Qrammənfi bakteriyalar nisbətən çox yüksək olmuşdur. Funksionaləvəzli sikloheksan törəmələrinin əksəriyyətinin minimum ingibirləşdirici qatılığı 500-1000 mikq/ml arasında olmuşdur. Dietil -2,4- disiano -3- (4-xlorfenol) -8- morfolino -6-okso bisiklo[3,2,1] oktana-2,4- dikarboksilat və dietil -4- hidroksi -4-metil -6(2-(4- metilfenil sulfonamido) etilamino) sikloheksan-1-en-

1,3-dikarboksilat maddələrinin *Escherichia coli* BDU-12 bakteriyasına qarşı minimum ingibirləşdirici qatılığı 62,5 mikq/ml olmuşdur. Əksər törəmələrin *Escherichia coli* BDU-12 bakteriyasına təsirini minimum inhibirləşdirici qatılığı isə 500 ilə 1000 mkq/ml intervalında olmuşdur.

Əksər maddələrin *Klebsiella pnemmoniae* BDU-44 bakteriyasına qarşı minimum ingibirləşdirici qatılığı 250-100 mikq/ml arasında olmuşdur. Lakin Etil-4- metil-6- fenil-2- oksosiklohek-3-en-1- karboksilat maddəsinin *Klebsiella pneumoniae* BDU-44 bakteriyasına qarşı minimum ingibirləşdirici qatılığı 31,25 mikq/ml təşkil etmişdir. *Acinetobacter bammani* BDU-32 bakteriyasına qarşı əksər maddələrin minimum ingibirləşdirici qatılığı da 250-500 mikq/ml arasında dəyişmişdir. Bununla belə, etil 2-(4-(2- edoksi-2-oksoetil) tiazol-2 il)-6- hidroksi-6-metil-3-okso-4(p-tolil)-2,3,4,5,6,7- heksa hidro-1H- indazol-5- karboksilat maddəsinin *Acinetobacter bammani* BDU-32 bakteriyasına qarşı minimum ingibirləşdirici qatılığı 31,25 mikq/ml olmuşdur.

*Pseudomonas aeruginosa* BDU-49 bakteriyası tədqiq olunan maddələrə qarşı nisbətən yüksək davamlıq göstərmiş və əksər maddələrin bu bakteriyaya təsirinin minimum ingibirləşdirici qatılığı 1000 mikq/ml olmuşdur. Yalnız dimetil-5-asetil-1,3-diciano-4-hidroksi-4-metil-2,6- difenil sikloheksan- 1,3 - dikarboksilat maddəsinin *Pseudomonas aeruginosa* BDU-49 bakteriyasına qarşı minimum ingibirləşdirici qatılığı 62,5 mikq/ml olmuşdur.

Müəyyən edilmişdir ki, *Staphylococcus aureus* BDU-23 bakteriyasına qarşı yüksək antimikrob aktivliyə malik olan 2-( 1-asetil-5-siano-6-(2,4-dixlorofenil) 2-metil-4-okso-3-aza bisiklo[3,1,0] heksan-2- il) malononitril maddəsinin minimum ingibirləşdirici qatılığı 62,5 mikq/ml-dir. Bu bakteroyaya əksər maddələrin təsirinin minimum ingibirləşdirici qatılığı 2000 mikq/ml olmuşdur.

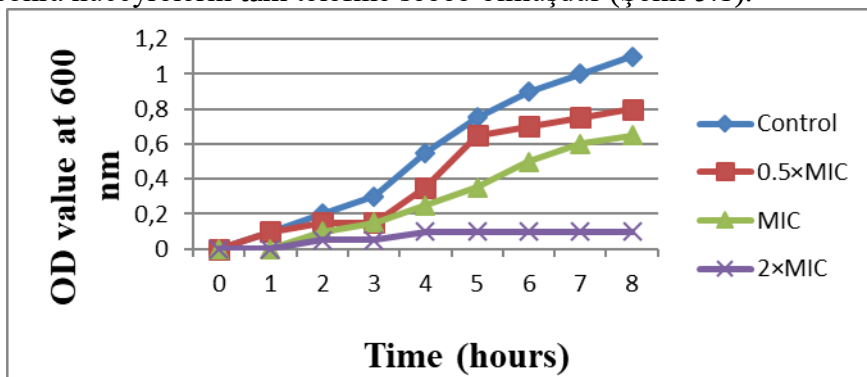
*Bacillus* cinsli 3 növ test bakteriyalar tədqiq edilən maddələrin əksəriyyətinə qarşı nisbətən davamlıq göstərmişlər. *Bacillus megaterium* BDU-N20 bakteriyası tədqiq edilən maddələrə qarşı *Bacillus mesentericus* BDU-51 və *Bacillus subtilis* BDU-50 bakteriyalarına nisbətən yüksək davamlı olmuşdur. Lakin dietil-9-hidroksi-9- metil-7-fenil-1,4-diazaspiro[4,5]dekan-6,8- dikarboksilat

maddəsinin *Bacillus* cinsli bakteriyaların hər üç növünə minimum ingibirləşdirici qatılığı eyni olub 62,5 mikq/ml-ə bərabər olmuşdur. 2-(1-asetil-5-siano-6(2,4-dilorfenil) 2-metil-4-okso-3-azabisiklo[3,1,0] heksan-2-il) malonitril maddəsinin *Bacillus subtilis* BDU-50 bakteriyasına qarşı minimum ingibirləşdirici qatılığında 125 mikq/ml olmuşdur. Dietil-9-hidroksi-9-metil-7-fenil-1,4-diaza spiro {4,5} decane-6,8-dikarbiksilat maddəsi *Bacillus megaterium* BDU-N20 və *Bacillus mesentericus* BDU-51 bakteriyalarına qarşı yüksək antimikrob aktivlik göstərmişdir və onun minimum inhibirləşdirici qatılığı da 125 mikq/ml olmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, əksər maddələrin *Bacillus* cinsli bakteriyalara minimum ingibirləşdirici qatılığı 2000 mikq/ml-dən yüksək olmuşdur.

## FƏSİL V

### TƏDQIQ EDİLƏN MADDƏLƏRİN BAKTERİYALARIN İNKİŞAF ƏYRİSİNƏ TƏSİRİ

Müəyyən edilmişdir ki, funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinin Qrammənfi bakteriyaların inkişafına və çoxalmasına təsiri Qrammüsbət bakteriyaların inkişafına təsirindən xeyli yüksək olmuşdur. Etil-2(4-(2-etoksi-2-oksoetil) tiazol-2 il)-6-hidroksi-6-metil-3-okso-4-(n-tolil)-2,3,4,5,6,7-heksahidro-1H indazol-5-karboksilat maddəsi minimum ingibirləşdirici qatılıqdan (MIQ) 2 dəfə çox olan qatılıqda Qrammənfi *Acinetobacter bammani* BDU-32 kulturasının inkişafını və çoxalmasını tormozlamış və 4 saatdan sonra hüceyrələrin tam tələfinə səbəb olmuşdur (Şəkil 5.1).



Şəkil 5.1. Yüksək antimikrob aktivlik göstərən test maddəsinin müxtəlif qatılığında *Acinetobacter bammani* BDU-32 kulturasının

### böyümə ayrıləri

Minimum ingibirləşdirici qatılığında kulturanın inkişaf əyrisi əhəmiyyətli dərəcədə zəifləyir. minimum ingibirləşdirici qatılığdan 2 dəfə az miqdarda (15.63 mikq/ml) kulturanın böyümə əyrisi kontrola nisbətən zəifləmiş olur. Deməli, maddənin minimum inhibirləşdirici qatılığı (31,25 mikq/ml) *Acinetobacter bammani* BDU-32 bakteriyasının inkişafına əhəmiyyətli təsir göstərir. *Escherichia coli* BDU-12 bakteriyasının böyümə əyrisinə əhəmiyyətli təsiri dietil-2,4-disiano-3-(4-xlorfenil)-8-morfolino-6-oksobisiklo [3,2,1] oktan -2,4 -dikarboksilat maddəsində qeydə alınmışdır. Kulturanın inkişaf əyrisinin tam tormozlanması 62,5 mikq/ml qatılıqda baş verir və qatılıq artdıqca inkişaf əyrisinin tormozlanma müddəti qısalmır. Maddənin qatılığı artdıqca *Escherichia coli* BDU-12 bakteriyasının inkişaf əyrisinə təsir dərəcəsi də artır.

Oxşar nəticələr etil-4-metil-6-fenil-2- oksobisikloheks-3-en-1-karboksilat maddəsinin *Klebsiella pneumoniae* BDU-44 bakteriyasının inkişaf əyrisinə təsirindən də alınmışdır. Minimum ingibirləşdirici qatılığdan 2 dəfə çox miqdarda bakteriya populyasiyasının inkişafı 7 saat inkubasiyadan sonra tam tormozlanmışdır. İnkubasiyanın 8-ci saatından sonra bakteriya hüceyrələrinin qatılığı kontrola nisbətən çox az olmuşdur. *Klebsiella pneumoniae* BDU-44 bakteriyasına maddənin minimum inhibirləşdirici qatılığının təsiri (31,25 mkq/ml) inkişafı tədricən zəiflətməmişdir.

Dimetil -5- asetil -1,3- disiano -4- hidroksi -4- metil -2,6-difenil sikloheksan -1,3- dikarboksilat maddəsinin müxtəlif qatılıqlarında *Pseudomonas aeruginosa* BDU-49 bakteriyasının populyasiyasının inkişafına təsiri də xeyli dərəcədə fərqli olmuşdur. Minimum ingibirləşdirici qatılıqdan 2 dəfə çox miqdarda populyasiyasının inkişafı inkubasiyanın ilk saatında tormozlanmışdır.

Tədqiq edilən maddələrin nisbətən rezistentlik göstərən *Staphylococcus aureus* BDU-23 bakteriyasının inkişafına təsiri bir qədər fərqli olmuşdur. Məsələn, 2-(1- asetil-5-siano-6- (2,4-dixlorofenil)-2-metil-4-okso-3- azabisiklo[3,1,0] heksan-2-il) malononitril maddəsinin minimum ingibirləşdirici qatılığından 2 dəfə çox miqdarı populyasiyasının inkişafına tam tormozlaya bilməmişdir,

lakin inkişaf kontrola nisbətən 2 dəfə az olmuşdur.

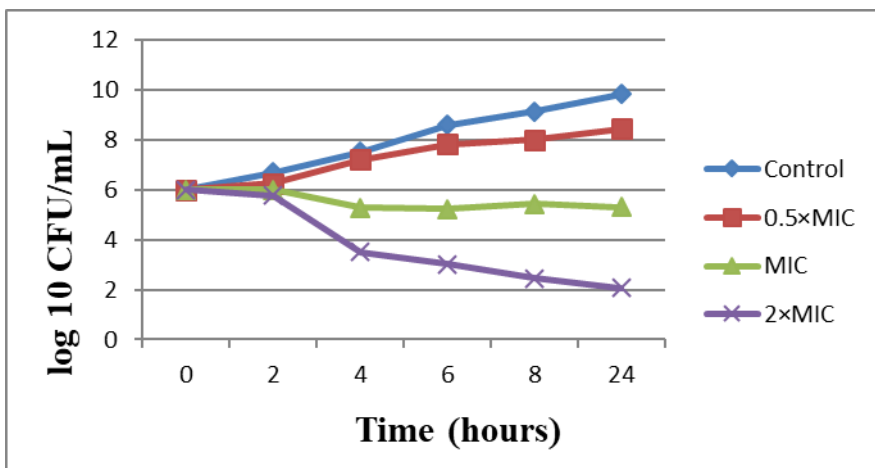
Beləliklə, müəyyən edilmişdir ki, funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələri mikrobun növündən asılı olaraq onların inkişafına əhəmiyyətli təsir göstərə biləcək potensiala malikdir.

## **FƏSİL VI**

### **YÜKSƏK ANTİMİKROB AKTİVLİYƏ MALİK MADDƏLƏRİN TƏSİRİNDƏN BAKTERİYALARIN ÖLÜM MÜDDƏTİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ**

Müəyyən edilmişdir ki, tədqiq edilən maddələr minimum ingibirləşdirici qatılıqda (MIQ) və onda 2 dəfə az miqdarda (0.5x MIQ) test bakteriyalarına bakterioostatik və minimuma ingibirləşdirici qatılıqdan (2 x MIQ-da) 2 dəfə çox qatılıqdan isə bateriosid təsir göstərilir. *Acinetobacter baumannii* BDU- 32 bakteriyasına etil -(4-(2- etoksi- 2- oksoetil) tiazol-2 il)- 6 hidroksi -6 –metil - 3 - okso -4 (p-n tolil) 2,3,4,5,6,7- hekso hidro -1- H indazol - 5- karboksilat maddəsinin minimum ingibirləşdirici qatılığında təsir göstərdikdə birinci 8 saat müddətində canlı hüceyrələrin sayının azaldığı müşahidə olunmuşdur. Lakin 24 saatdan sonra canlı hüceyrələrin sayının əvvəlki (ilkin) vəziyyətə qayıtması baş vermişdir. Bu nəticələr onu göstərir ki, tətbiq edilən maddənin minimum ingibirləşdirici qatılığı *Acinetobacter baumannii* BDU-32 bakteriyasına bakterioostatik təsir göstərir. Minimum ingibirləşdirici qatılıqdan 2 dəfə çox qatılıqda isə canlı hüceyrələrin sayının ardıcıl olaraq azalması qeydə alınmış və 24 saat müddətində hüceyrələrin sayı 10 dəfə azalmışdır. Deməli maddənin minimum ingibirləşdirici qatılıqdan yüksək miqdarı *Acinetobacter baumannii* BDU-32 bakteriyasına bakterioosid təsir göstərmişdir.

Dietil -2,4 disiano -3- (4- xlorfenil) -8- marfolino -6- oksoibisiklo [3.2.1] oktan-2,4- dikarboksilat maddəsinin minimum ingibirləşdirici qatılığı *Escherichia coli* BDU-12 bakteriyasına təsiri göstərmişdir ki, 4 saat inkubaqsiya müddətində populyasiyanın inkişafı kontrola nisbətən 1,8 dəfə azalır və sonrakı 24 saat müddətində isə dəyişməmişdir (şəkil 6.1). Maddənin minimum



**Şəkil 6.1.** Dietil -2,4 disiano -3- (4- xlorfenil) -8- marfolino -6- oksoibisiklo [3.2.1] oktan-2,4- dikarboksilat maddəsinin müxtəlif qatılığında *Escherichia coli* BDU-12 bakteriya hüceyrələrinin ölüm müddəti

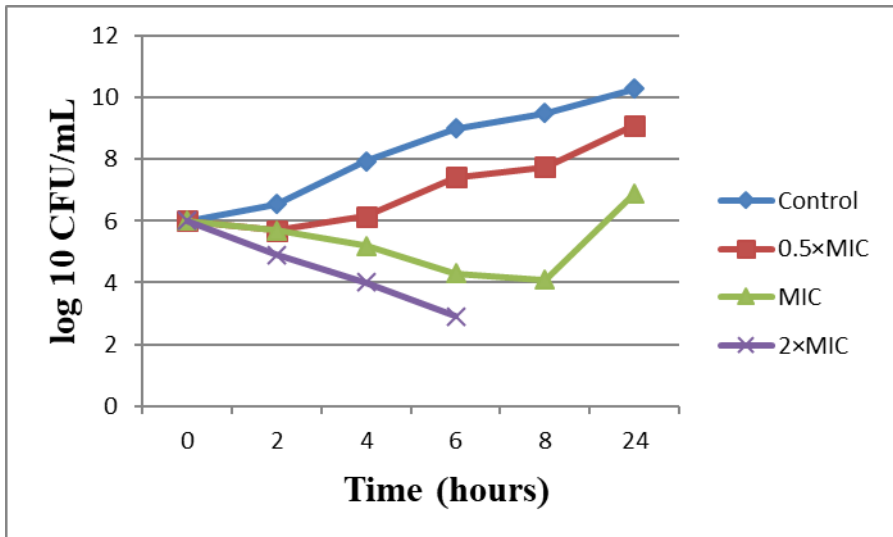
ingibirləşdirici qatılıqdan 2 dəfə çox miqdarının 4 saat təsirindən sonra canlı hüceyrələrin sayı kontrola nisbətən 3 dəfə azalmış, sonrakı inkubasiya müddətində azalma davam etmiş, və 24 saatdan sonra canlı hüceyrələrin sayı kontrola nisbətən 5 dəfə azalmışdır. Bu halda hüceyrələrin sayı inakulyat kimi daxil edilmiş hüceyrələrin sayından 3 dəfə az olmuşdur. Oxşar nəticələr tədqiq edilən maddənin *Klebsiella pneumoniae* BDU-44 bakteriyasına təsiri zamanı da müşahidə olunmuşdur.

Lakin canlı hüceyrələrin inkişafının zəifləməsi 8 saat inkubasiyadan sonra baş vermiş və sonrakı inkubasiya müddətində (24 saata qədər) canlı hüceyrələrin sayı azalmamışdır. Maddənin minimum ingibirləşdirici qatılığının 2 dəfə çox miqdarında isə canlı hüceyrələrin tələf olması qeyd olunmuşdur. Deməli, maddənin minimum ingibirləşdirici qatılığından 2 dəfə çox miqdarı *Escherichia coli* BDU-12 və *Klebsiella pneumoniae* BDU-44 bakteriyalarına bakteriosid təsir göstərir.

Dimetil -5- asetik -1,3- disiano -4- hidroksi -4- metil -2,6- difenil sikloheksan -1,3 -dikarboksilat maddəsinin *Pseudomonas aeruginosa* BDU-49 bakteriyasına minimum ingibirləşdirici qatılıqda

və bu qatılıqdan aşağı miqdarda bakterianın inkişafı tormozlanmış, lakin hüceyrələr tələf olmamışlar. Maddənin minimum ingibirləşdirici qatılığından 2 dəfə çox miqdarı hüceyrələrin ölümünə səbəb olmuşdur.

Qrammüsbət *Staphylococcus aureus* BDU-23 bakteriyasına 2-(1-asetil -5-siano -6- (2,4- dixlorfenil)-2 -metil-4-okso- 3-aza - bisklo [3.1.0] heksan -2 il) malonitril maddəsinin minimum ingibirləşdirici qatılığının (62,5 mikg/ml) təsirindən populyasiyasının inkişafı 8 saat inkubasiyadan sonra kontrola nisbətən 2,4 dəfə azalmış və inkubasiyanın 24 saatında populyasiyanın inkişafı yenidən qeydə alınmışdır (şəkil 6.2). İnkubasiyanın 24 saatındakı canlı hüceyrələrin sayı 8 saatındakı canlı hüceyrələrinin sayından 1,8 dəfə çox olmuşdur. İnkubasiyanın sonunda bakteriya hüceyrələrinin sayı ilkin (inokulumda olan) bakteriya hüceyrələrinin sayından bir qədər (çox az) fərqli olmuşdur. Bu halda da tədqiq olunan maddə *Staphylococcus aureus* BDU-23 bakteriyasına minimum ingibirləşdirici qatılıqda bakteriostatik, minimum ingibirləşdirici qatılıqdan çox miqdarda isə bakteriosid təsir göstərmişdir.



**Şəkil 6.2.** 2-(1-asetil-5-siano-6-(2,4-dixlorfenil)-2-metil-4-okso-3-aza-bisklo [3.1.0] heksan-2-il) malonitril maddəsinin müxtəlif qatılığında *Staphylococcus aureus* BDU-23 bakteriya hüceyrələrinin ölüm müddəti

## NƏTİCƏLƏRİN YEKUN TƏHLİLİ

Tədqiq edilən funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrin şərti patogen bakteriyalara (Qrammüsbət və qrammənfi bakteriyalara) və *Candida* cinsli maya göbələklərinə təsiri çox rəngarəng olmuşdur. Bakteriyalar göbələklərə nisbətən tədqiq edilən maddələrə yüksək həssaslıq göstərmişlər. Göbələklərin hüceyrə divarının mürəkkəbliyi və xitin polisaxaridinin olması onlarda antimikrob maddələr qarşı həssaslığın zəif olmasına səbəb olur. Qrammənfi bakteriyaların funksionaləvəzli sikloheksan törmələrinə qarşı həssaslığı Qrammüsbət bakteriyalara nisbətən çox olmuşdur. Qrammənfi bakteriyaların Qrammüsbət bakteriyalara nisbətən tədqiq edilən maddələrə yüksək həssaslığı onların hüceyrə divarının tərkibi ilə bağlıdır. Qrammüsbət bakteriyalarda qalın pentidoglukan qatının olması onlarda antibiotik maddələrə qarşı davamlıq verən səbəblərdən biridir. Maddələrin antimikrob aktivliyi sikloheksan həlqəsində mövcud olan funksional qruplardan və onların yerləşmə mövqeyindən asılı olaraq fərqli olmuşdur. Qrammənfi bakteriyalar içərisindən tədqiq edilən maddələrə qarşı *Acinetobacter bammannii* BDU-32 bakteriyası çox həssas, *Pseudomonas aeruginosa* BDU-49 bakteriyası isə çox davamlı olmuşlar. Qrammüsbət bakteriyalardan *Staphylococcus aureus* BDU-23 bakteriyası maddələrə qarşı çox dözümlü, *Bacillus mesentericus* BDU-51 bakteriyası isə həssas olmuşlar. Maddələrin şərti patogen mikroorqanizmlərə təsirinin ilkin nəticələri onların minimum ingibirləşdirici qatılığı ilə dəqiqləşdirilmişdir. Qrammənfi bakteriyaların minimum ingibirləşdirici qatılığı Qrammüsbət bakteriyalara nisbətən az (aşağı) olmuşdur. Test kulturalara yüksək antimikrob aktivlik göstərən maddələrin 3 qatılığı: minimum ingibirləşdirici qatılığı (MIQ), minimum ingibirləşdirici qatılıqdan 2 dəfə az ( $0,5 \times \text{MIQ}$ ) və 2 dəfə çox ( $2 \times \text{MIQ}$ ) öyrənilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, tədqiq edilən maddələr minimum ingibirləşdirici və minimum ingibirləşdirici

qatılıqdan 2 dəfə az olan qatılıqlarda test bakteriyalarına bakteriostatik təsir, minimum ingibirləşdirici qatılıqdan 2 dəfə çox olan qatılıqda isə bakteriosid təsir göstərilir. Funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinin bakteriyaların inkişafına və çoxalmasına da təsiri əhəmiyyətli dərəcədə fərqli olmuşdur. Maddələrin bu cəhətdən Qrammənfi bakteriyalara təsiri Qrammüsbət bakteriyalarına nisbətən güclü olmuşdur.

## ƏSAS NƏTİCƏLƏR

1. Grammənfi bakteriyalar Qrammüsbət bakteriyalara nisbətən funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinə qarşı çox həssas olmuşlar. Tədqiq olunan 50 maddənin hamısı Grammənfi bakteriyalara, 32%-i isə Qrammüsbət bakteriyalara qarşı antimikrob xassəyə malik olmuşdur.
2. Monosiklik sikloheksan törəmələri spirociklik sikloheksan törəmələrinə nisbətən yüksək antimikrob potensiala malik olmuşlar. Bu, funksional qrupların təbiətindən və yerləşmə mövqeyinin müxtəlif olması ilə bağlıdır.
3. Grammənfi bakteriyalardan *Acinetobacter baumannii*, Qrammüsbət bakteriyalardan isə *Staphylococcus aureus* bakteriyaları funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələrinə qarşı yüksək həssaslıq göstərmişlər.
4. Ən aşağı minimal ingibirləşdirici qatılıq – 31.25 mkq/ml 2-(4-(2-etoksi-2-oksoetil)tiazol-2-il)-6-hidroksi-6-metil-3-okso-4-(p-tolil)-2, 3, 4, 5, 6, 7-heksahidro-1H-indazole-5-karboksilat maddəsinin *Acinetobacter baumannii* bakteriyasına qarşı və etil-4-metil-6-fenil-2-oksosikloheks-3-en-1-karboksilat maddəsinin *Klebsiella pneumoniae* bakteriyasına qarşı qeyd olunmuşdur.
5. Turbidiometrik ölçmələrlə müəyyən edilmişdir ki, yüksək antimikrob xassəyə malik funksionaləvəzli sikloheksan birləşmələri minimum ingibirləşdirici qatılıqda test kulturaların inkişafını və çoxalmasını əhəmiyyətli dərəcədə tormozlayır.
6. Tədqiq edilən maddələrin minimum ingibirləşdirici qatılığı və bu qatılıqdan aşağı miqdar test bakteriyalarına bakteriostatik

təsir, minimum ingibirləşdirici qatılıqdan yuxarı miqdar isə bakteriosid təsir göstərir.

7. Etil -6- hidroksi -6- metil-3-okso -4- fenil-1,3,4,5,6,7-heksahidrobenzo [c] isok-sazol-5-karboksilat maddəsi Grammüsbət bakteriyalara qarşı inaktiv olub, spesifik olaraq yalnız Grammənfi bakteriyalara yüksək antimikrob təsir göstərir və selektiv olaraq Grammənfi bakteriyalara qarşı mübarizədə tətbiq oluna bilər (Patent, İ 2020 0097, 2020).

Dissertasiya mövzusunə aid dərc edilmiş əsərlərin

### **SİYAHISI**

1. Shoaib M., Ganbarov K. Functionally Substituted Chemical Organic Compounds: Potential Antimicrobial Substances // Open Access Journal of Microbiology & Biotechnology, 2019, 4(1), p. 1-11.
2. Shoaib M. Antifungal activities of diethyl-2, 4-dicyano-3-(4-chlorophenyl)-8-morpholino-6-oxybicyclo-[3.2.1] octane-2,4-dicarboxylate // 9<sup>th</sup> International conference on innovative approaches in modern biology, Baku State University, Azerbaijan, 2019, p. 120.
3. Shoaib M., Ganbarov K., Israyilova A., Irada B., Ismiyev A., Maharramov A. Synthesis and antimicrobial activity of new functionally substituted dialkyl carboxylate cyclohexane derivatives // German Science Herald, 2019, 1, p. 13-17.
4. Shoaib M., Israyilova A., Ganbarov K. Cyclohexane and its functionally substituted derivatives: important class of organic compounds with potential antimicrobial activities // Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences, 2019, 9(1), p. 84-87.
5. Ismiyev A., Shoaib M., Ganbarov K., Nigar A. Synthesis and antimicrobial activity of novel toluenesulfonyl derivatives of pyrazoles annelated with a polyfunctional cyclohexane ring // Advances in Biology & Earth Sciences, 2019, 4(2), p. 88-92.

6. Shoaib M. Synthesis, antibacterial and antifungal properties of cyclohexane tosyloxyimine derivative // Open Access Journal of Microbiology&Biotechnology, 2019, 4(3), p. 1-4.
7. Shoaib M. Exploring the Antifungal and Antibacterial Properties of Diethyl-4-Hydroxy-4-Methyl-2-(3-Nitrophenyl)-6-Oxocyclohexane-1,3-Dicarboxylate // Advances in Biotechnology and Microbiology, 2019, 15(2), p. 22-24.
8. Shoaib M., Ismiyev A., Ganbarov K., Israyilova A., Umar S. Antimicrobial activity of novel functionally substituted monocyclic and spirocyclic cyclohexane derivatives // Pakistan Journal of Zoology, 2020, 52(1), p. 413-416.
9. Shoaib M. Determination of antibacterial profile of Diethyl-1-isobutyl-9-hydroxy-9-methyl-7-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]decane-6,8-dicarboxylate. International scientific and practical conference "protection and rational use of natural resources of the South Aral Sea Region, Nukus, 23-24 June, 2020.
10. Shoaib M., Israyilova A., Irada B., Samira S. Evaluation of anti-fungal properties of new functionally substituted cyclohexanone compounds. XXV International Scientific and Practical Conference, Scientific Dialogue: Issues of Medicine" St. Petersburg, Russia, 15 July, 2020.
11. Shoaib M., Ganbarov K., Ismiyev A., Irada B. In vitro antimicrobial activity of 2,4-Diacetyl-5-hydroxy-5-methyl-3-phenyl-N-oxyethyl-1-cyclohexenylamine. Наука России: Цели и задачи. Сборник научных трудов по материалам XXII международной научно-практической конференции 10 августа 2020 г. Изд. НИЦ «Л-Журнал», Часть 1.
12. Ismiyev A., Shoaib M., Dotsenko V., Ganbarov K., Israyilova A., Magerramov A. Synthesis and Biological Activity of 8-(Dialkylamino)-3-aryl-6-oxo-2,4-dicyanobicyclo[3.2.1]octane-2,4-dicarboxylic Acids

Diethyl Esters // Russian Journal of General Chemistry, 2020, 90(8), p. 1-8.

13. Shoaib M., Ganbarov K., Ismiyev A. Evaluation of anti-candidaproperties of 2,4-diethoxycarbonyl-5-hydroxy-5methyl-3-phenyl-n-oxyethyl-1-cyclohexenylamine // Journal of Microbiology and Biotechnology with Research and Reports, 2020, 1(1), p. 1-4.
14. Qənbərov X.Q, Ismiyev A. Shoaib M., İsrayilova A., Maharramov A. Etil -6- hidroksi -6- metil -3- okso -4- fenil -1,3,4,5,6,7-heksahydrobenzo-[c][1,2] oksazole-5- karboksilat Qrammənfi bakeriyalara qarşı antimikrob vasitə kimi // Azərbaycan Respublikası əqli Mülkiyyət Agentliyi, AzPatent (ixtira), № I 2020 0097.
15. Shoaib M., Ganbarov K., Ismiyev A., İrada B., İftikhar H. Agar well diffusion assay to evaluate anti-yeast properties of diethyl - 5(2 - (1- (4- bromophenyl )ethylidene) hydrazinyl) -3- methy l-1,2- di hydro- [1,1'diphenyl] -2,6- dicarboxylate // Microbiology and Biotechnology Pages, 2021, 1(1), p. 1-4.



Dissertasiyanın müdafiəsi **“10” sentyabr 2021-ci il** tarixində saat 14:00-da AMEA-nın Mikrobiologiya İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.07 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: Az1004, Bakı ş., M.Müşfiq küçəsi 103

Dissertasiya ilə AMEA-nın Mikrobiologiya İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları AMEA-nın Mikrobiologiya İnstitutunun rəsmi internet saytında (<https://www.azmbi.az/index.php/az/>) yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat **“\_\_\_” iyul 2021-ci il** tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 01.07.2021

Kağızın formatı: 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>

Həcm: 35877

Tiraj: 100