

УДК 547.78+547.789+615.31

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-4-10>

Леся САЛІЄВА

кандидат хімічних наук, старший викладач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Наталія СЛИВКА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Лариса МАРУШКО

кандидат хімічних наук, доцент, декан факультету хімії, екології та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-8373-6747

Олена КОМАРОВСЬКА-ПОРОХНЯВЕЦЬ

кандидат хімічних наук, доцент, Національний університет «Львівська політехніка», пл. Св. Юра, 2, м. Львів, Україна, 79013

ORCID: 0000-0003-2439-481X

Валентина ТОЛМАЧОВА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри хімії, Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0002-4082-3381

Наталія КОВАЛЕНКО

кандидат хімічних наук, завідувач лабораторії кафедри хімії, Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0003-2782-2787

Михайло ВОВК

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, директор Інституту органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

Бібліографічний опис статті: Салієва, Л., Сливка, Н., Марушко, Л., Комаровська-Порохнявець, О., Толмачова, В., Коваленко, Н., Вовк, М. (2022). Оцінка бактерицидної та фунгіцидної активності сірковмісних 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 4, 91–96, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-4-10>

ОЦІНКА БАКТЕРИЦИДНОЇ ТА ФУНГІЦИДНОЇ АКТИВНОСТІ СІРКОВМІСНИХ 2,3-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛІВ

Імідазо[2,1-*b*]тіазоли належать до привілейованих гетероциклічних систем та користуються підвищеною увагою дослідників, що обумовлено їх потужним медико-біологічним потенціалом. З метою пошуку нетоксичних антимікробних засобів видавалось доцільним вивчити бактерицидну та фунгіцидну активність сіркофункціоналізованих імідазо[2,1-*b*]тіазолів. Модельні об'єкти, *S*-(тетрагідроімідазо[2,1-*b*]тіазолілметил)тіоацетати **2a,b**, *O*-бутил *S*-(тетрагідроімідазо[2,1-*b*]тіазолілметил)карбондитіоати **3a-d** та 6-(пропан-2-

іліден)-2-тіоціанатометилімідазо[2,1-*b*]тіазолон **4**, були синтезовані реакцією нуклеофільного заміщення атомів бромом та йоду у 2-галогенометил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолонах на тіоацетатну, бутилксантогенатну та тіоціанатну функції. Результати проведеного біоскринінгу засвідчили, що досліджувані сполуки характеризуються помірною бактерицидною та фунгіцидною активностями, які оцінювали за величинами зон пригнічення росту тест-культур, а також за величинами мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) методом серійних розведень. Встановлено, що найкращою антимікробною та протигрибковою дією відзначається 6-(пропан-2-іліден)тіоацетат **2b**, який за концентрації 0,5% пригнічує ріст бактерій *Micrococcus luteus* в діаметрі 12 мм та грибів *Aspergillus niger* в діаметрі 13 мм. При визначенні мінімальної бактериостатичної концентрації (МБСК) та мінімальної фунгістатичної концентрації (МФСК) сполук **2-4** методом серійних розведень встановлено, що вони виявляють протимікробну дію в концентраціях 15.6-500 мкг/мл. Знайдено, що *O*-бутил *S*-(6-бензилідентетрагідроімідазо[2,1-*b*]тіазолілметил)карбондитіоат **3d** в концентрації 31.2 мкг/мл проявляє інгібуючу активність проти *Micrococcus luteus*, а 6-(пропан-2-іліден)-2-тіоціанатометилімідазо[2,1-*b*]тіазолон **4** – проти *Candida tenuis* вже за концентрації 15.6 мкг/мл.

Ключові слова: функціоналізовані імідазо[2,1-*b*]тіазоли, біоскринінг, бактерицидна активність, фунгіцидна активність.

Lesya SALIYEVA

Candidate of Chemical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Nataliia SLYVKA

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Larysa MARUSHKO

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Chemistry, Ecology and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-8373-6747

Olena KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Lviv Polytechnic National University, 2 St. Yura square, Lviv, Ukraine, 79013

ORCID: 0000-0003-2439-481X

Valentina TOLMACHEVA

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Chemistry, National Pedagogical Dragomanov University, 9 Pirogova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0002-4082-3381

Nataliia KOVALENKO

Candidate of Chemical Sciences, Head of the laboratory of the Department of Chemistry, National Pedagogical Dragomanov University, 9 Pirogova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0003-2782-2787

Mykhailo VOVK

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of NAS of Ukraine, Head of the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Director of Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine, 5, Akademika Kuharya Str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

To cite this article: Saliyeva, L., Slyvka, N., Marushko, L., Komarovska-Porokhnyavets, O., Tolmacheva, V., Kovalenko, N., Vovk, M. (2022). Otsinka bakterytsydnoi ta funhitysdnoi aktyvnosti

sirkovmisnykh 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoliv [Evaluation of bactericidal and fungicidal activity of Sulfur-containing 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 4, 91–96, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-4-10>

EVALUATION OF BACTERICIDAL AND FUNGICIDAL ACTIVITY OF SULFUR-CONTAINING 2,3-DIHYDROIMIDAZO[2,1-*b*]THIAZOLES

*Imidazo[2,1-*b*]thiazoles belong to privileged heterocyclic systems and use the increased attention of researchers, due to their powerful medical and biological potential. In order to find non-toxic antimicrobial agents, it was advisable to study the bactericidal and fungicidal activity of sulfonated imidazo[2,1-*b*]thiazoles. Model objects, *S*-(tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazolylmethyl)thioacetates **2a,b**, *O*-butyl *S*-(tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazolylmethyl)carbonodithioates **3a-d** and 6-(propan-2-ylidene)-2-thiocyanatomethylimidazo[2,1-*b*]thiazolone **4**, were synthesized by the reaction of nucleophilic substitution bromine and iodine atoms in 2-halogenomethyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolones on thioacetate, butylxantogenate and thiocyanate functions. The results of bioscreening showed that the investigated compounds are characterized by moderate bactericidal and fungicidal activity, which were estimated by the quantities of inhibition of test cultures, as well as by the quantities of minimal inhibitory concentration (MIC) and minimal bactericidal concentration (MBC) by the serial dilutions technique. It is established that the best antimicrobial and antifungal effect is 6-(propan-2-ylidene)thioacetate **2b**, which at a concentration of 0.5% inhibits the growth of bacteria *Micrococcus luteus* in diameter 12 mm and fungus *Aspergillus niger* in diameter 13 mm. In determining the minimum bacteriostatic concentration (MBC) and the minimum fungistatic concentration (MFC) of the compounds **2-4** by the method of serial dilutions technique it was established that they have antimicrobial action at concentrations of 15.6-500 µg/ml. Found that *O*-butyl *S*-(6-benzylidenetetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazolylmethyl)carbonodithioate **3d** at a concentration of 31.2 µg/ml shows an inhibitory active against *micrococcus luteus*, and 6-(propan-2-ylidene)-2-thiocyanatomethylimidazo[2,1-*b*]thiazolone **4** – against *Candida tenuis* at a concentration of 15.6 µg/ml.*

Key words: functionalized imidazo[2,1-*b*]thiazoles, bioscreening, bactericidal activity, fungicidal activity.

Важливою проблемою сучасної медицини є пошук діючих методів лікування інфекційних захворювань, викликаних резистентними штамами мікроорганізмів (Hecht, 2004). В силу цього створення нетоксичних та ефективних протимікробних засобів на основі оригінальних типів органічних сполук набуває актуального значення.

Детальний аналіз літературних джерел засвідчив, що функціоналізовані імідазо[2,1-*b*]тіазолі займають чільне місце в хімічному просторі гетероциклічних сполук, що обумовлено широким спектром їх біологічних властивостей (Kamal, Reddy, Viswanath, 2013; Fascio, Errea, D'Accorso, 2015; Tojo, Kohno, Tanaka, Kamioka, Ota, Ishii, Kamimoto, Asano, Isobe, 2014; Saliyeva, Diachenko, Vas'kevich, Slyvka, Vovk, 2020). Так, в ряду гідрованих похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу був відкритий антигельмінтний препарат левамизол (Amarouchi, Loiseau, Vacha, Caujolle, Payard, Loiseau, Bories, Gayral, 1987), анксиолітичний агент WAY-181187 (SAX-187) (Liu, Robichaud, Bernotas..., 2010) та антинеопластичний агент піфітрин-β (Da Pozzo, La Pietra, Cosimelli..., 2014). Саме тому видавалось доцільним здійснити оцінку бактерицидної та фунгіцидної активності модифікованих сірковмісними фрагментами 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів.

Для реалізації поставленого завдання як модельні об'єкти дослідження реакцією нуклеофільного заміщення атомів бром та йоду у молекулах 2-галогенометил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолонів **1** були синтезовані *S*-(тетрагідроімідазо[2,1-*b*]тіазолілметил)тіоацетати **2**, *O*-бутил*S*-(тетрагідроімідазо[2,1-*b*]тіазолілметил)карбонодитіоати **3** та 6-(пропан-2-іліден)-2-тіоціанатометилімідазо[2,1-*b*]тіазолон **4** (схема 1) (Салієва, Васькевич, Сливка, Вовк, 2018).

Скринінг антимікробної та протигрибкової активності одержаних похідних **2-4** проводили методом оцінки величини зон пригнічення росту тест-культур (таблиця 1) (NCCLS, 1990), а також за величиною мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) методом серійних розведень (таблиця 2) (NCCLS, 1998).

Проведені експериментальні дослідження показали, що *S*-(6,6-дифенілтетрагідроімідазо[2,1-*b*]тіазолілметил)тіоацетат **2a** у концентрації 0,5% пригнічує ріс мікроорганізмів *M. luteus* в діаметрі 12 мм. Натомість, 6-(пропан-2-іліден)-тіоацетат **2b** за такої ж концентрації проявив кращу активність, пригнічучи ріс бактерій *M. luteus* в діаметрі 12 мм та грибів *Asp. niger* в діаметрі 13 мм.

Результати біоскринінгу показали, що сполуки **2-4** виявляють протимікробну дію в концентраціях 15.6-500 мкг/мл. Встановлено, що *O*-бутил *S*-(6-бензилідентетрагідроімідазо[2,1-*b*]тіазолілметил)карбонотіоат **3d**

в концентрації 31.2 мкг/мл відзначається інгібуючою активністю проти *M. luteus*, а 6-(пропан-2-іліден)-2-тіоціанатометилімідазо[2,1-*b*]тіазолон **4** проявляє інгібуючу дію проти *C. tenuis* вже за концентрації 15.6 мкг/мл.

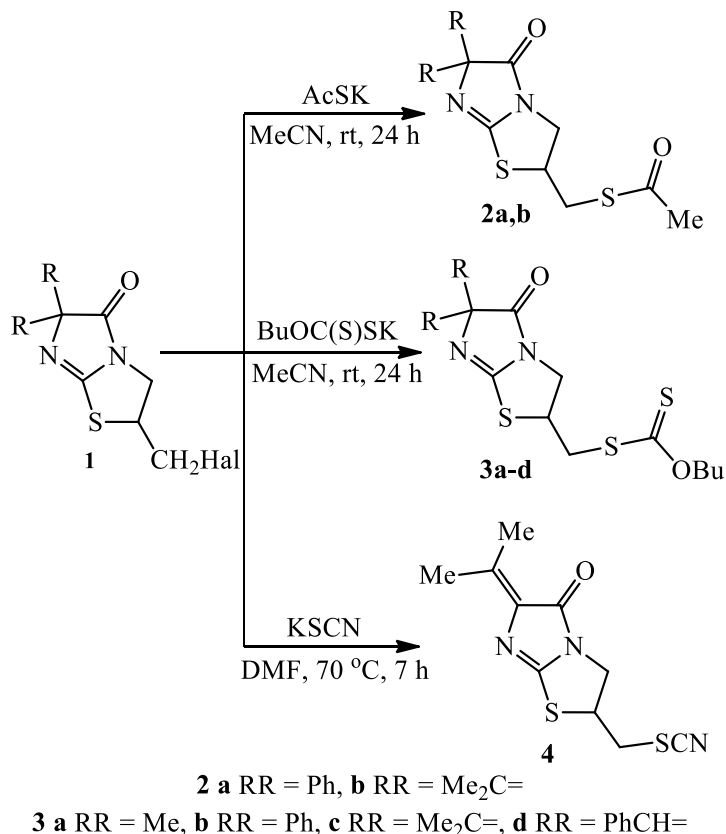


Рис. 1. Загальна схема синтезу сірковмісних 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів 2-4

Таблиця 1

Бактерицидна та фунгіцидна активності сполук 2-4 методом дифузії речовин в агар (метод А)

Сполука	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>Asp. niger</i>
2a	0,5	0	0	12,0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2b	0,5	0	0	12,0	0	13,0
	0,1	0	0	8,0	0	0
3a	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3b	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3c	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3d	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
4	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
Конт-роль*	0,5	14,0	15,0	18,0	19,0	20,0

* При визначенні антибактеріальної активності як контроль використовували препарат «Ванкоміцин»; при визначенні протигрибкової активності як контроль використовували препарат «Ністатин».

Експериментальна частина

Визначення антимікробної активності сполук 2-4 методом дифузії в агар.

Антимікробну активність сполук вивчали методом дифузії речовин в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для грибів). Мікробне навантаження 10⁹ клітин (спор) на 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 24 год при температурі 35 °С, грибів – 48-72 год при 28-30 °С.

У дослідах використовувались наступні тест-культури: бактерії *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та гриби *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*.

Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів згідно параметрів, що наведені в таблиці 3. Повторюваність досліду трикратна.

Визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК), мінімальної бактериостатичної концентрації (МБСК), мінімальної фунгіцидної концентрації (МФцК) та мінімальної фунгістатичної концентрації (МФСК) сполук 2-4 методом серійних розведень.

Досліджувану речовину розчиняли у відповідному розчиннику (ДМСО) досягаючи необхідної концентрації.

Визначення МБСК (МФСК). Певний об'єм розчину речовини вносили у поживне середовище (МПБ – м'ясо-пептонний бульйон – для бактерій; неохмелене пивне сусло – для грибів).

У поживне середовище інокували посівний матеріал бактерій або грибів. Засіяні пробірки витримували у термостаті при відповідній температурі (37 °С – для бактерій; 30 °С – для грибів) протягом 24-72 годин.

Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів (за ступенем мікробної мутності поживного середовища).

Визначення МБцК (МФцК) здійснювали наступним чином: з пробірок, в яких розчини середовища виявились візуально прозорими відбирали по 0.02 мл середовища і наносили на стерильне МПА (для бактерій) або СА (для грибів) у стерильних чашках Петрі, які інкубували в термостаті.

Оцінку результатів здійснювали для тест-бактерій через 24 год, для тест-грибів – 48-72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК) чи мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФцК) досліджуваної речовини. Повторюваність досліду трикратна.

Таблиця 2

Показники мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) сполук 2-4 методом серійних розведень (метод Б)

Сполука	Культури бактерій									
	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>M. luteus</i>		<i>C. tenuis</i>		<i>Asp. niger</i>	
	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
2a	+	+	+	+	500,0	*	+	+	500,0	*
2b	+	+	+	+	250,0	*	+	+	500,0	*
3a	+	+	+	+	250,0	500,0	+	+	250,0	*
3b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3c	+	+	+	+	+	+	+	+	500,0	*
3d	+	+	+	+	31,2	*	+	+	+	+
4	+	+	+	+	125,0	250,0	15,6	125,0	125,0	250,0

«+» – в досліджуваних концентраціях біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізму);

«*» – в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлено.

Таблиця 3

Параметри оцінювання результатів за методом дифузії в агар

№	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм	Ступінь чутливості мікроорганізмів
1.	11 – 15	малочутливий
2.	16 – 25	чутливий
3.	> 25	високочутливий

ЛІТЕРАТУРА:

1. Hecht, D. W. Prevalence of Antibiotic Resistance in Anaerobic Bacteria: Worrying Developments. *Clin. Infect. Dis.* 2004. 39(1). P. 92-97.
2. Kamal, A., Kashi Reddy, M., Viswanath, A. The design and development of imidazothiazole-chalcone derivatives as potential anticancer drugs. *Expert Opin. Drug Discov.* 2013. 8(3). P. 289-304.
3. Fascio, M.L., Errea, M.I., D'Accorso, N.B. Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties. *Eur. J. Med. Chem.* 2015. 90. P. 666-683.
4. Tojo, S., Kohno, T., Tanaka, T., Kamioka, S., Ota, Y., Ishii, T., Kamimoto, K., Asano, S., Isobe Y. Crystal Structures and Structure-Activity Relationships of Imidazothiazole Derivatives as IDO1 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* 2014. 5(10). P. 1119-1123.
5. Saliyeva, L. N., Diachenko, I. V., Vas'kevich, R. I., Slyvka, N. Yu., Vovk, M. V. Imidazothiazoles and their hydrogenated analogs: methods of synthesis and biomedical potential. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2020. 56(11). P. 1394-1407.
6. Amarouchi, H., Loiseau, P. R., Bacha, C., Caujolle, R., Payard, M., Loiseau, P. M., Bories, C., Gayral, P. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues du levamisole. *Eur. J. Med. Chem.* 1987. 22. P. 463-466.
7. Liu, K. G., Robichaud, A. J., Bernotas, R. C., Yan, Y., Lo, J. R., Zhang, M.-Y., Hughes, Z. A., Huselton, C., Zhang, G. M., Zhang, J. Y., Kowal, D. M., Smith, D. L., Schechter, L. E., Comery, T. A. 5-Piperazinyl-3-sulfonylindazoles as Potent and Selective 5-Hydroxytryptamine-6 Antagonists. *J. Med. Chem.* 2010. 53. P. 7639-7646.
8. Da Pozzo, E., La Pietra, V., Cosimelli, B., Da Settimo, F., Giacomelli, C., Marinelli, L., Martini, C., Novellino, E., Taliani, S., Greco, G. p53 Functional Inhibitors Behaving Like Pifithrin- β Counteract the Alzheimer Peptide Non- β -amyloid Component Effects in Human SHSY5Y Cells. *ACS Chem. Neurosci.* 2014. 5. P. 390-399.
9. Салієва Л. М., Васькевич Р. І., Сливка Н. Ю., Вовк М. В. Синтез і структурна функціоналізація 6-заміщених 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5-онів. *Журн. орг. фарм. хім.* 2018. 16(2). С. 31-41.
10. NCCLS, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests – Fourth Edition: Approved Standards, Document M2-A4, NCCL S, Villanova, PA, 1990.
11. NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium Forming Filamentous Fungi: Proposed Standard, Document M38-P, NCCL S, Wayne, PA, 1998.

REFERENCES:

1. Hecht, D. W. (2004). Prevalence of Antibiotic Resistance in Anaerobic Bacteria: Worrying Developments. *Clin. Infect. Dis.*, 39(1), 92-97 [in English].
2. Kamal, A., Kashi Reddy, M., Viswanath, A. (2013). The design and development of imidazothiazole-chalcone derivatives as potential anticancer drugs. *Expert Opin. Drug Discov.*, 8(3), 289-304 [in English].
3. Fascio, M.L., Errea, M.I., D'Accorso, N.B. (2015). Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties, *Eur. J. Med. Chem.*, 90, 666-683 [in English].
4. Tojo, S., Kohno, T., Tanaka, T., Kamioka, S., Ota, Y., Ishii, T., Kamimoto, K., Asano, S., Isobe Y. (2014). Crystal Structures and Structure-Activity Relationships of Imidazothiazole Derivatives as IDO1 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.*, 5(10), 1119-1123 [in English].
5. Saliyeva, L. N., Diachenko, I. V., Vas'kevich, R. I., Slyvka, N. Yu., Vovk, M. V. (2020). Imidazothiazoles and their hydrogenated analogs: methods of synthesis and biomedical potential. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 56(11), 1394-1407 [in English].
6. Amarouchi, H., Loiseau, P. R., Bacha, C., Caujolle, R., Payard, M., Loiseau, P. M., Bories, C., Gayral, P. (1987). Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues du levamisole. *Eur. J. Med. Chem.*, 22, 463-466 [in French].
7. Liu, K. G., Robichaud, A. J., Bernotas, R. C., Yan, Y., Lo, J. R., Zhang, M.-Y., Hughes, Z. A., Huselton, C., Zhang, G. M., Zhang, J. Y., Kowal, D. M., Smith, D. L., Schechter, L. E., Comery, T. A. (2010). 5-Piperazinyl-3-sulfonylindazoles as Potent and Selective 5-Hydroxytryptamine-6 Antagonists. *J. Med. Chem.*, 53, 7639-7646 [in English].
8. Da Pozzo, E., La Pietra, V., Cosimelli, B., Da Settimo, F., Giacomelli, C., Marinelli, L., Martini, C., Novellino, E., Taliani, S., Greco, G. (2014). p53 Functional Inhibitors Behaving Like Pifithrin- β Counteract the Alzheimer Peptide Non- β -amyloid Component Effects in Human SHSY5Y Cells. *ACS Chem. Neurosci.*, 5, 390-399 [in English].
9. Saliyeva L. M., Vas'kevych R. I., Slyvka N. Yu., Vovk M. V. (2018). Syntez I strukturna funktsionalizatsiia 6-zamishchenykh 2,3-duhidroimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-5-oniv. [The synthesis and structural functionalization of 6-substituted 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-5-ones]. *J. Org. Pharm. Chem.*, 54(2), 130-137 [in Ukrainian].
10. NCCLS, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests – Fourth Edition: Approved Standards, Document M2-A4, NCCL S, Villanova, PA, 1990 [in English].
11. NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium Forming Filamentous Fungi: Proposed Standard, Document M38-P, NCCL S, Wayne, PA, 1998 [in English].