

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 571.61

1.5.11. – Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.1.35.44

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ  
*ALTERNARIA SPP.* К НОВЫМ ПРОИЗВОДНЫМ 1,3-ДИАЗИНОНА-4  
И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИМ ПРЕДШЕСТВЕННИКАМ**

\*Светлана Алексеевна Лужнова<sup>1</sup>, Светлана Владимировна Еремеева<sup>2</sup>,  
Оксана Ивановна Папаяни<sup>1</sup>, Екатерина Алексеевна Юртаева<sup>1</sup>,  
Евгения Васильевна Утяганова<sup>1</sup>, Екатерина Исаевна Исаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия

<sup>2</sup>Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Исследована антимикотическая активность новых производных 1,3-дiazинона-4 и их ациклических предшественников под лабораторными шифрами ПЯТ1, ПЯТ2, ПЯТ3, ПЯТ4, ПЯТ5, ПЯТ6, ПЯТ7, ПЯТ8, ПЯТ9, ПЯТ10, ПЯТ11, ПЯТ12, ПЯТ13, ПЯТ14, ПЯТ15, полученных путем компьютерного прогнозирования на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиале Волгоградского государственного медицинского университета. Установлено, что исследованные соединения обладают антимикотическими свойствами, что подтверждается выявленными бактерицидным (отсутствием колоний после экспозиции спор микроспидеа с соединением) и бактериостатическим (снижение количества выросших колоний в сравнении с контролем) эффектами, а также изменением культурально-морфологических характеристик. Степень их активности сопряжена с конкретной химической структурой вещества и используемой концентрацией. Полученные результаты актуализируют дальнейшее изучение данного ряда соединений в направлении разработки новых средств с высокой активностью в отношении плесневых грибов.

**Ключевые слова:** *Alternaria spp.*, новые производные 1,3-дiazинона-4 и их ациклические предшественники, фунгицидная активность, фунгистатическое действие, минимальная фунгицидная концентрация, спорообразование, пигментация

**Для цитирования:** Лужнова С. А., Еремеева С. В., Папаяни О. И., Юртаева Е. А., Утяганова Е. В., Исаева Е. И. Чувствительность плесневых грибов *Alternaria spp.* к новым производным 1,3-дiazинона-4 и их ациклическим предшественникам // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 1. С. 35–44.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE SENSITIVITY OF THE FUNGI *ALTERNARIA SPP.* NEW 1,3-DIAZINONE-4  
DERIVATIVES AND THEIR ACYCLIC PRECURSORS**

Svetlana A. Luzhnova<sup>1</sup>, Svetlana V. Eremeeva<sup>2</sup>, Oksana I. Papayani<sup>1</sup>,  
Ekaterina A. Yurtayeva<sup>1</sup>, Evgeniya V. Utyaganova<sup>1</sup>, Ekaterina I. Isaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

<sup>2</sup>Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** The antimycotic activity of new derivatives of 1,3-diazinone-4 and their acyclic precursors under the laboratory ciphers ПЯТ1, ПЯТ2, ПЯТ3, ПЯТ4, ПЯТ5, ПЯТ6, ПЯТ7, ПЯТ8, ПЯТ9, ПЯТ10,

\*© Лужнова С.А., Еремеева С.В., Папаяни О.И.,  
Юртаева Е.А., Утяганова Е.В., Исаева Е.И., 2022

ПЯТ11, ПЯТ12, ПЯТ13, ПЯТ14, ПЯТ15 obtained by computer prediction at the department of organic chemistry of the Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute-branch of the Volgograd State Medical University. It was found that the studied compounds have antimycotic properties, which is confirmed by the revealed bactericidal (absence of colonies after exposure of micromycete spores with the compound) and bacteriostatic effect (reduction in the number of grown colonies in comparison with the control), as well as changes in cultural and morphological characteristics. The degree of their activity is associated with the specific chemical structure of the substance and the concentration used. The results obtained update the further study of this series of compounds in the direction of developing new agents with high activity against mold fungi.

**Keywords:** *Alternaria* spp., new derivatives of 1,3-diazinone-4 and their acyclic precursors, fungicidal activity, fungistatic action, minimal fungicidal concentration, spore formation, pigmentation

**For citation:** Luzhnova S. A., Eremeeva S. V., Papayani O. I., Yurtaeva E. A., Utyaganova E. V., Isaeva E. I. The sensitivity of the fungi *Alternaria* spp. new 1,3-diazinone-4 derivatives and their acyclic precursors. *Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (1): 35–44. (In Russ.).

**Введение.** *Alternaria* spp. – повсеместно распространенные плесневые грибы [1, 2, 3], паразитические виды которых способны продуцировать более 20 токсинов различных по химическому составу: липидной, белковой природы и др. Альтеротоксины способны развивать отдаленные эффекты, проявляя генотоксичность, влияя на репродуктивность, индуцируя развитие опухолевых процессов, гематологических заболеваний [4, 5].

Споры *Alternaria* являются этиологическим фактором возникновения аллергий у лиц, предрасположенных к IgE-зависимым аллергиям [1]. Отмечается высокое содержание данных грибов в большинстве регионов России, в Европе уровень сенсибилизации данным объектом составляет до 9 %, что является триггером в развитии аллергического ринита и астмы [6].

Метаболиты, образующиеся при прорастании спор *Alternaria* spp., токсичность которых показана рядом исследователей [7, 8] для различных млекопитающих, являются пищевыми и кормовыми контаминантами [9, 10, 11, 12], которые ассоциируются с рядом заболеваний: дерматомикозами, феогифомикозами, инвазивными инфекциями др. [13, 14, 15]. К группе риска относятся иммунокомпromентированные лица, у которых отмечаются токсикозы, аллергии, кератиты, дерматомикозы, этиологической причиной которых являются *Alternaria* spp. [14, 15].

Новые производные 1,3-диазинона-4 и их ациклические предшественники, полученные путем компьютерного прогнозирования на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиале Волгоградского государственного медицинского университета [16], проявляют широкий спектр антимикробной активности [17, 18, 19] и являются практически нетоксичными соединениями [20, 21].

**Цель:** исследовать чувствительность плесневых грибов рода *Alternaria* к новым производным 1,3-диазинона-4 и их нециклическим предшественникам для выявления соединений с фунгицидной активностью, перспективных для создания эффективных и безопасных противомикотических средств.

**Материалы и методы исследования.** Предметом исследования стали новые производные 1,3-диазинона-4 и их ациклические предшественники под лабораторными шифрами ПЯТ1, ПЯТ2, ПЯТ3, ПЯТ4, ПЯТ5, ПЯТ6, ПЯТ7, ПЯТ8, ПЯТ9, ПЯТ10, ПЯТ11, ПЯТ12, ПЯТ13, ПЯТ14, ПЯТ15, полученные путем компьютерного прогнозирования на кафедре органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиале Волгоградского государственного медицинского университета [16].

Влияние синтетических веществ на ростовые характеристики микромицетов исследовали путем экспозиции спор микромицетов в мясопептонный бульон (МПБ) в течение суток с различной концентрацией изучаемых веществ (128; 64; 32; 16; 8; 4; 2 мкг/мл) с дальнейшим высевом спор на питательную среду Чапека [22]. Контролем служили пробы, культивируемые в МПБ и МПБ + димексид (ДМСО), высеваемые на аналогичную питательную среду. Культуральные изменения микромицетов устанавливали через 5 суток [22].

Морфологические изменения под действием изучаемых соединений определяли путем микроскопирования («ОРТИКА microscopes», В-182, Italy) препаратов при увеличении  $\times 40$ .

**Результаты исследований и их обсуждение.** ДМСО, используемый в качестве растворителя для исследуемых веществ, при высокой концентрации (128; 64; 32 мкг/мл) оказывал на *Alternaria* spp. незначительное фунгистатическое действие. Ингибирование относительно контроля (рис. 1) под дей-

ствием ДМСО составляло 57,4; 50,7 и 24,6 %, соответственно. Дальнейшее снижение концентрации вещества не влияло на рост и развитие микромицетов, культурально-морфологических изменений под действием ДМСО не выявлено (рис. 2).

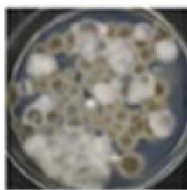


Рис. 1. Контроль *Alternaria spp.* (чистая культура без воздействия)

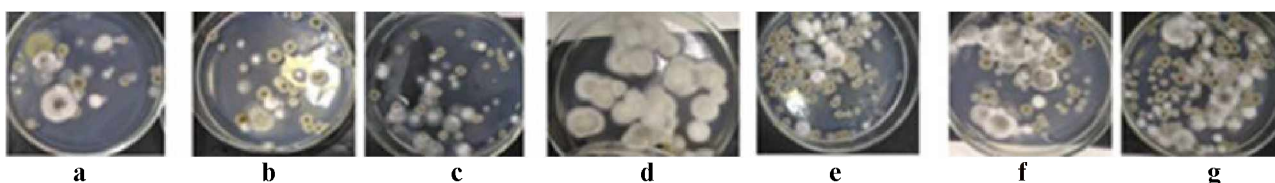


Рис. 2. Влияние ДМСО на рост *Alternaria spp.* Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

Соединение под лабораторным шифром ПЯТ1 проявляло выраженную активность в отношении *Alternaria spp.*: минимальная фунгицидная концентрация (МФК) составила 4 мкг/мл.

При снижении концентрации активного вещества в 2 раза выявлено фунгистатическое действие, ингибирование составило 98,5 % (рис. 3).

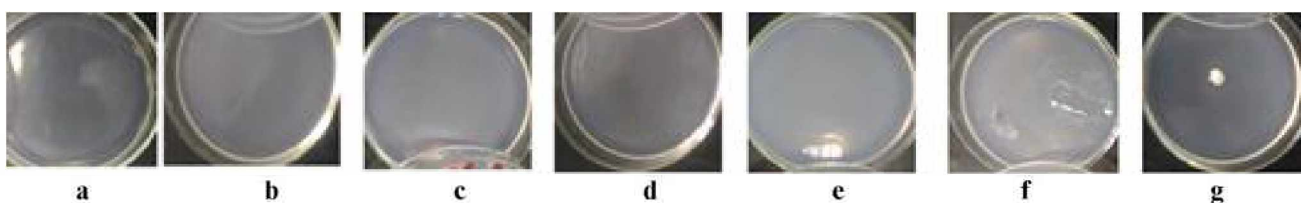


Рис. 3. Активность ПЯТ1 в отношении *Alternaria spp.*  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

При этом развивающийся мицелий гриба демонстрировал значительные изменения морфологических признаков (рис. 4). Ростовые трубки были неполноценно развиты, на кончиках растущих гиф выявлялись сфероподобные структуры. Данные изменения приводили к формированию часто септированного бусоподобного мицелия. Выявлено отсутствие спорообразования и пигментации (рис. 4).



Рис. 4. Морфологические видоизменения *Alternaria spp.* под действием ПЯТ1 при концентрации 2 мкг/мл. Увеличение  $\times 40$

Сопоставимо с ПЯТ1 действовали соединения под лабораторными шифрами ПЯТ11 и ПЯТ8. Соединение ПЯТ11 в условиях 4 мкг/мл и выше полностью подавляло рост тест-объекта. Концентрация 2 мкг/мл подавляла рост микроорганизма на 96 % (рис. 5), при этом наблюдалось формирование сильно разветвленного мицелия, отсутствие спорообразования и вакуолизация. Мицелий

гриба утолщался, сливался, образуя своеобразные тяжи, что, возможно, являлось следствием лизиса его клеточной стенки.

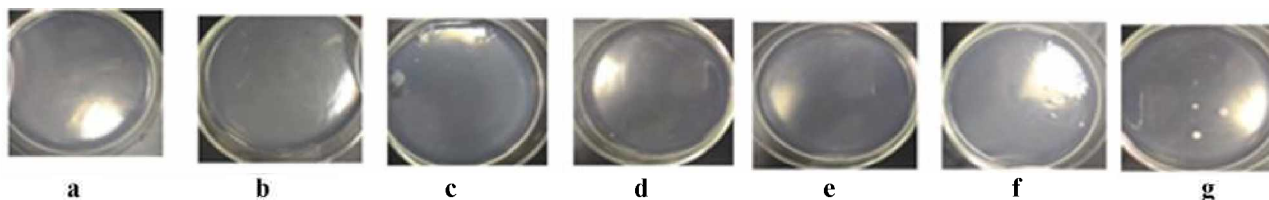


Рис. 5. Активность ПЯТ11 в отношении *Alternaria spp.*  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

Фунгицидное действие производного диазинона ПЯТ8 наблюдали при концентрациях 8 мкг/мл и выше. Ингибирование роста микромицетов в условиях концентрации 4 мкг/мл составило 98,5 %, 2 мкг/мл – 97 % (рис. 6). При этом выявлено отсутствие пигментации колоний и спорообразования.



Рис. 6. Активность ПЯТ8 в отношении *Alternaria spp.*  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл.

МФК соединений ПЯТ3, ПЯТ13, ПЯТ4, ПЯТ9 составляла 32 мкг/мл. При понижении содержания ПЯТ3 до 4 мкг/мл выявлено подавление роста микромицета на 97 %, отсутствие пигментации и ослизнение колоний. В условиях концентрации 2 мкг/мл ингибирующего действия не наблюдали, однако колонии микромицета приобретали дрожжеподобную структуру с ярко выраженной пигментацией (рис. 7). При этом формировался сильно разветвленный мицелий, отсутствовало спорообразование, вакуолизация. Мицелий гриба утолщался, сливался, образуя своеобразные тяжи, что, возможно, явилось следствием лизиса клеточной стенки: наблюдалось старение гриба на 5 сутки культивирования.

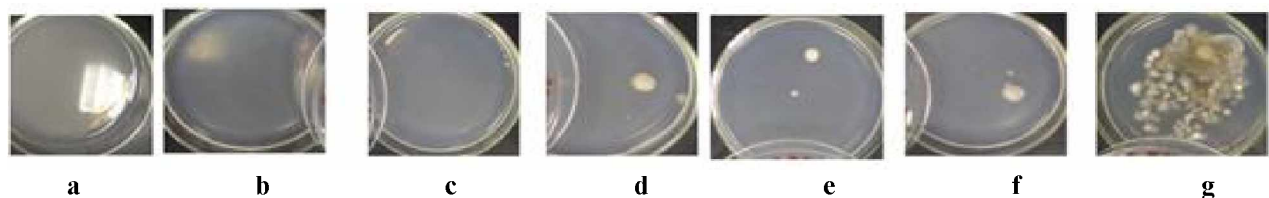


Рис. 7. Активность ПЯТ3 в отношении *Alternaria spp.*  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

При снижении концентрации ПЯТ4 до 16; 8; 4 мкг/мл степень подавления роста *Alternaria spp.* составляла 97; 96; 54 %, соответственно. В условиях применения 2 мкг/мл фунгистатического действия не выявлено (рис. 8).

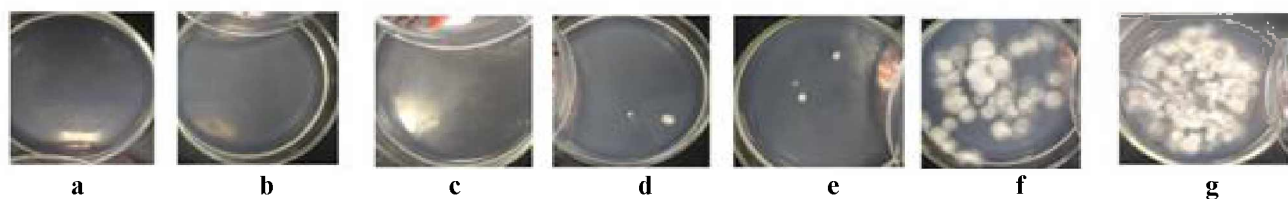
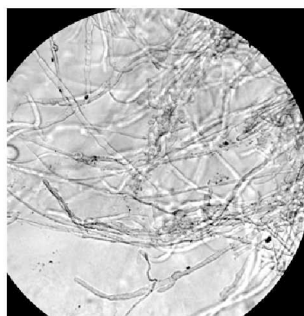


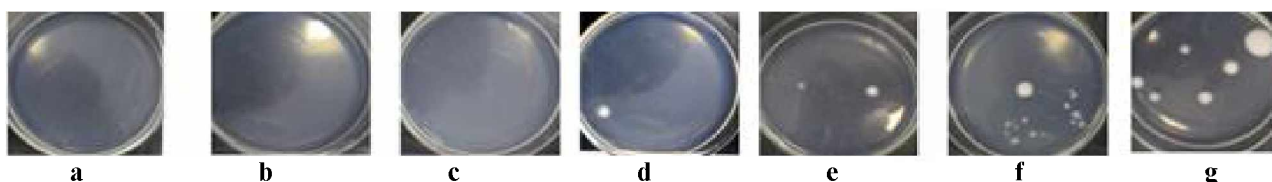
Рис. 8. Активность ПЯТ4 в отношении *Alternaria spp.*  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

Под действием данного вещества отсутствовала видимая пигментация колоний. Видоизменение морфологии (рис. 9) микромицета наблюдалось в результате действия 16 и 8 мкг/мл: присутствовало формирование «неправильных» гиф, образование утолщения стенки мицелия на отдельных участках гиф, вакуолизация, образование сфероподобных участков нитей мицелия.



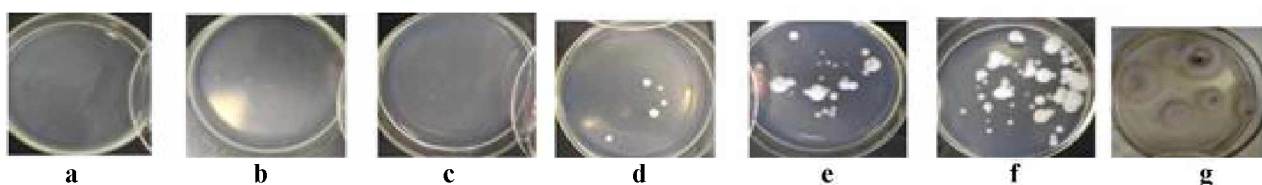
**Рис. 9. Морфологические видоизменения *Alternaria spp.* под действием ПЯТ4 при концентрации 16 мкг/мл**

В изученном диапазоне концентраций 16–2 мкг/мл вещество ПЯТ13 подавляло рост микромицета на 96–76,5 %. При этом мицелий гриба был умеренно разветвлен с ярко выраженной вакуолизацией (рис. 10).



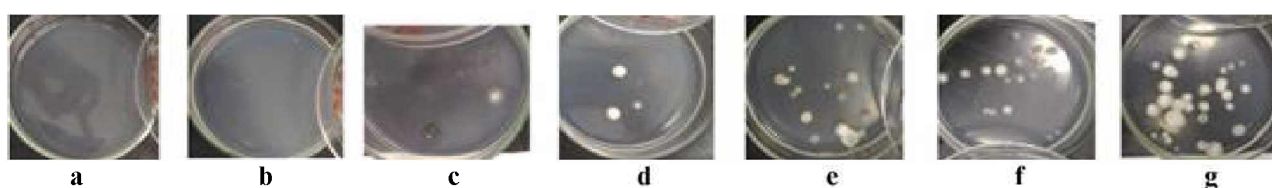
**Рис. 10. Активность ПЯТ13 в отношении *Alternaria spp.* Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл**

Соединение ПЯТ9 при концентрациях 16; 8; 4 мкг/мл ингибировало рост тест-объекта на 92,6; 89,7; 61,8 %, соответственно. Колонии были мелкими, без видимой пигментации. В условиях 2 мкг/мл интенсивность роста была вдвое ниже, чем в контроле, но колонии соответствовали последнему морфологически. Во всех случаях отсутствовало спорообразование (рис. 11).



**Рис. 11. Активность ПЯТ9 в отношении *Alternaria spp.* Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл**

МФК соединения под лабораторным шифром ПЯТ6 составила 64 мкг/мл. При снижении концентрации вещество оказывало фунгистатическое действие, ингибируя рост микромицета на 98,5 % (при 16 мкг/мл) – 60,3% (при 2 мкг/мл). Наблюдали снижение видимой интенсивности пигментации и отсутствие спорообразования (рис. 12).



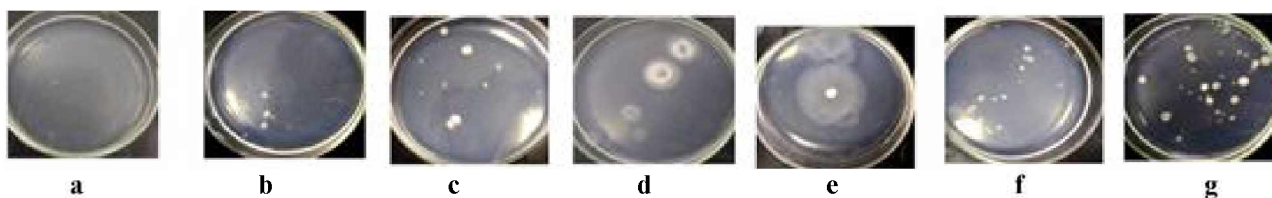
**Рис. 12. Активность ПЯТ6 в отношении *Alternaria spp.* Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл**

Соединения ПЯТ5, ПЯТ12, ПЯТ14, ПЯТ15 фунгицидно действовали только в условиях 128 мкг/мл. При понижении концентрации ПЯТ5 наблюдали ингибирование роста тест-объекта на 97–48,5 %. При этом выявлено отсутствие пигментации (до дозы внесенного вещества – 2 мкг/мл). Наблюдалось формирование сильно разветвленного и септированного мицелия, его вакуолизация, отсутствие спорообразования (рис. 13).



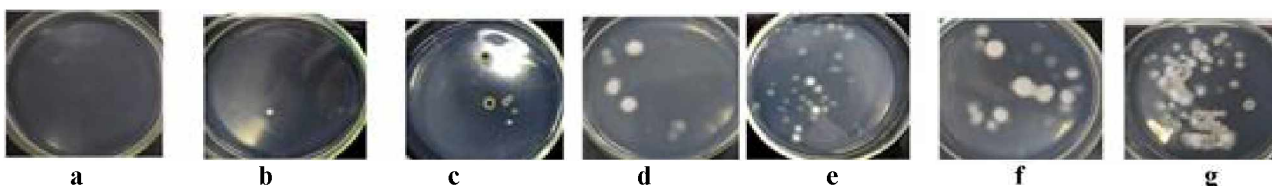
**Рис. 13. Активность ПЯТ5 в отношении *Alternaria spp.***  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

Соединение ПЯТ12 при концентрации ниже 128 мкг/мл действовало фунгистатически. Минимальная степень ингибирования составила 48,5 % (2 мкг/мл). Соединение вызывало стерилизацию, сильное разветвление мицелия, вакуолизацию гиф (рис. 14).



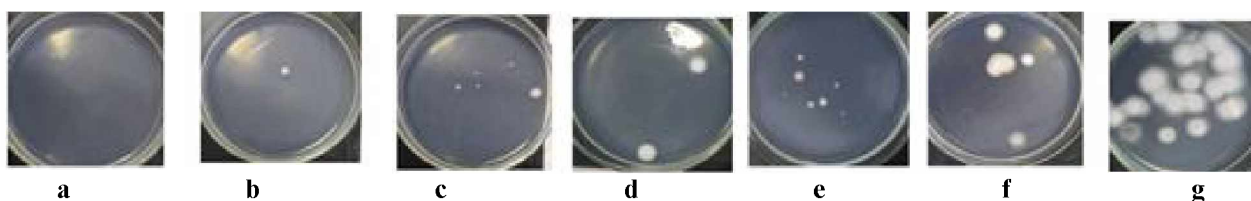
**Рис. 14. Активность ПЯТ12 в отношении *Alternaria spp.***  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

При инкубации спор *Alternaria spp.* с веществом ПЯТ14 в концентрации 64 мкг/мл наблюдали ингибирование роста гриба до 99 % (соединение действовало практически фунгицидно), при этом отсутствовало спорообразование. Дальнейшее снижение концентрации не вызывало изменения культурально-морфологических признаков тест-объекта, степень ингибирования при более низких концентрациях составила 91,2 % (32 мкг/мл) – 64,7 % (2 мкг/мл) (рис. 15).



**Рис. 15. Активность ПЯТ14 в отношении *Alternaria spp.***  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

Для микромицета *Alternaria spp.* под действием ПЯТ15 было характерно отсутствие спорообразования и вакуолизации мицелия. Фунгистатическое действие выявлено для концентраций 64; 32; 16; 8; 4; 2 мгм/мл и соответствовало 98,5; 95,2; 97,1; 94,6; 94,1 и 25 %. Под действием вещества наблюдали отсутствие пигментации (рис. 16).



**Рис. 16. Активность ПЯТ15 в отношении *Alternaria spp.***  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

Соединения ПЯТ10, ПЯТ7 и ПЯТ2 в отношении *Alternaria spp.* были менее активны: проявляли только фунгистатическое действие.

Соединение ПЯТ2, оказывая фунгистатическое действие при всех примененных концентрациях, приводило к отсутствию (128–16 мкг/мл) или снижению пигментации (8–2 мкг/мл) у тест-объекта. Применение всех концентраций соединения способствовало формированию излишне разветвленного мицелия и отсутствию спорообразования (рис. 17).

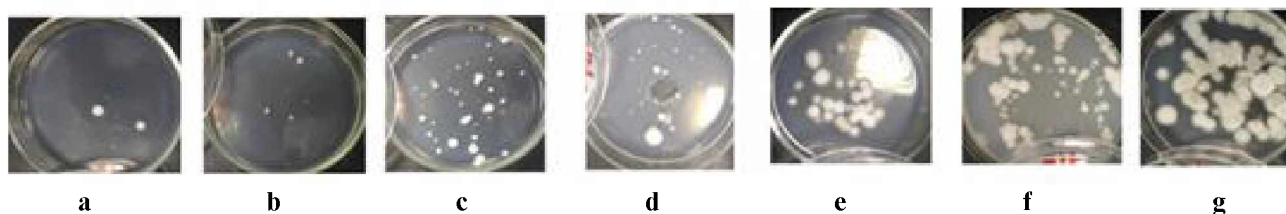


Рис. 17. Активность ПЯТ2 в отношении *Alternaria spp.*  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

Для ПЯТ10 в ряду разведений ингибирование составило 94,1–44,1 %. При этом со снижением концентрации наблюдали увеличение диаметра колоний; в условиях 8 мкг/мл и меньше сохранялась пигментация, для доз вещества 32 мкг/мл и выше было характерно ослизнение колоний. Морфологические изменения характеризовались увеличением степени разветвленности мицелия в прямой зависимости от уровня концентрации соединения, спорообразование отсутствовало у всех экспериментальных образцов (рис. 18).

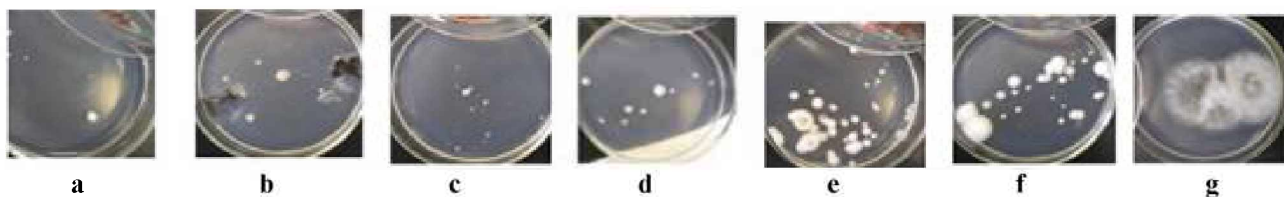


Рис. 18. Активность ПЯТ10 в отношении *Alternaria spp.*  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

Фунгистатическое действие ПЯТ7 выявлено в диапазоне концентраций 128–32 мкг/мл. Дальнейшее снижение концентрации не влияло на рост микромицета. Видимых изменений культурально-морфологических признаков не наблюдалось, за исключением некоторого снижения степени пигментации (рис. 19).



Рис. 19. Активность ПЯТ7 в отношении *Alternaria spp.*  
Концентрация в ряду от 128 (а) до 2 (g) мкг/мл

**Заключение.** Проведенные исследования показали, что новые производные 1,3-диазинона-4 и их ациклические предшественники под лабораторными шифрами ПЯТ1, ПЯТ2, ПЯТ3, ПЯТ4, ПЯТ5, ПЯТ6, ПЯТ7, ПЯТ8, ПЯТ9, ПЯТ10, ПЯТ11, ПЯТ12, ПЯТ13, ПЯТ14, ПЯТ15 обладают антимикотическими свойствами, что подтверждается выявленными бактерицидным (отсутствием колоний после экспозиции спор микромицета с соединением) и бактериостатическим (снижение количества выросших колоний в сравнении с контролем) эффектами, а также изменением культурально-морфологических характеристик. Степень их активности сопряжена с конкретной химической структурой вещества и используемой концентрацией.

Наиболее эффективными из представленных соединений являются ПЯТ1, ПЯТ8, ПЯТ11 с минимальной фунгицидной концентрацией 4 мгк/мл, менее активны в отношении *Alternaria spp.* оказались ПЯТ10, ПЯТ7 и ПЯТ2, проявляющие при использованных концентрациях только фунгистатическую активность.

Таким образом, производные 1,3-дiazинона-4 и их ациклические предшественники под лабораторными шифрами ПЯТ1, ПЯТ2, ПЯТ3, ПЯТ4, ПЯТ5, ПЯТ6, ПЯТ7, ПЯТ8, ПЯТ9, ПЯТ10, ПЯТ11, ПЯТ12, ПЯТ13, ПЯТ14, ПЯТ15 являются перспективными для дальнейшего изучения в направлении разработки новых средств с высокой активностью в отношении плесневых грибов.

#### Список источников

1. Ганнибал Ф. Б. Виды рода *Alternaria*, обнаруженные в России и на некоторых соседних территориях // Микология и фитопатология. 2015. Т. 49, № 6. С. 374–385.
2. Christensen K. B., Van Klink J. W., Wearers R. T., Larsen T. O., Andersen B., Phipps R. K. Novel chemotaxonomic markers of the *Alternaria* infectoria species-group // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2005. Vol. 53, no. 24. P. 9431–9435.
3. Liu, D. *Alternaria*. In: Molecular Detection of Foodborne Pathogens, edited by Dongyou L., CRC Press, Taylor & Francis Group. USA, 2010. 879 p.
4. Müller M. E. H., Korn U. *Alternaria* mycotoxins in wheat - A 10 years survey in the Northeast of Germany // Food Control. 2013. Vol. 34, no. 1. P. 191–197.
5. Solfrizzo M. Recent advances on *Alternaria* mycotoxins // Current Opinion in Food Science. 2017. Vol. 17. P. 57–61.
6. Bush R. K., Prochnau J. J. *Alternaria*-induced asthma // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004. Vol. 113, no. 2. P. 227–234.
7. Walravens, J. Validated UPLC-MS/MS methods to quantitate free and conjugated *Alternaria* toxins in commercially available tomato products and fruit and vegetable juices in Belgium / Walravens J., Micula H., Rychlik M., Asam S., Devos T., Ediage E. N., Mavungu J. D. D., Jacxsens L., Van Landschoot A., Vanhaecke L., De Saeger S. // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2016. Vol. 64, no. 24. P. 5101–5109.
8. Wenderoth M., Garganese F., Schmidt-Heydt M., Tobias S. S., Ippolito A., Sanzani S. M., Fischer R. *Alternariol* as virulence and colonization factor of *Alternaria alternata* during plant infection // Molecular Microbiology. 2019. Vol. 112, no. 1. P. 131–146.
9. Джатдоева А. А., Селимов Р. Н., Грачева Т. С., Метальников П. С., Комаров А. А. Исследование загрязненности микотоксинами кормов и кормового сырья на территории Российской Федерации // Успехи медицинской микологии. 2018. Т. 19. С. 297–298.
10. Папуниди К. Х., Трemasов М. Я., Фисинин В. И., Никитин А. И., Семенов Э. И. Микотоксины (в пищевой цепи) // Издание второе, переработанное и дополненное. Казань : ФЦТРБ-ВНИВИ, 2017. 188 с.
11. Hickert S., Bergmann M., Ersen S., Cramer B., Hump H-U. Survey of *Alternaria* toxin contamination in food from the German market, using a rapid HPLC-MS/MS approach // Mycotoxin Research. 2016. Vol. 32, no. 1. P. 7–18.
12. Yekeler H., Bitmis K., Ozcelik N., Doymaz M. Z., Calta M. Analysis of toxic effects of *Alternaria* toxins on esophagus of mice by light and electron microscopy // Toxicologic pathology. 2001. Vol. 29, no. 4. P. 492–497.
13. López P., Venema D., Rijk T., Kok A., Scholten J. M., Hans G. J., Nijs M. M. Occurrence of *Alternaria* toxins in food products in the Netherlands // Food Control. 2016. Vol. 60. P. 196–204.
14. Romano C., Vanzi L., Massi D., Difonzo E. M. Subcutaneous alternariosis // Mycoses. 2005. Vol. 48, no. 6. P. 408–412.
15. Sood N., Gughani H. C., Guarro J., Palival-Joshi A., Vijayan V. K. Subcutaneous phaeoerythromycosis caused by *Alternaria alternata* in an immunocompetent patient // International Journal of Dermatology. 2007. Vol. 46, no. 4. P. 412–413.
16. Кодониди, И. П. Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-производных 1,3-дiazинона-4 : дис. ... д-ра фармац. наук. Пятигорск, 2011. 365 с.
17. Лужнова С. А., Воронков А. В., Кодониди И. П., Габитова Н. М., Храпова А. В., Биллель Суда Активность новых производных 1,3-дiazинона-4 и их нециклических предшественников в отношении *Staphylococcus aureus* // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 2. С. 56–63.
18. Лужнова С. А., Воронков А. В., Кодониди И. П., Габитова Н. М., Биллель Суда Исследование активности новых производных 1,3-дiazинона-4 и их ациклических предшественников в отношении *Escherichia coli* // Фармация и фармакология. 2018. Т. 6, № 1. С. 73–85.
19. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Gabitova N. M., Billel S. Investigation of the activity of new derivatives of 1,3-diazinone-4 and their acyclic precursors with respect to bacteria of the genus *Proteus* // Research Results in Pharmacology. 2018. Vol. 4, no. 1. P. 11–16.

20. Воронков А. В., Оганесян Э. Т., Кодониди И. П., Лужнова С. А., Аджиенко В. Л., Черников М. В., Поздняков Д. И. Пат. 2683573 Рос. Федерация Противотуберкулезное средство на основе п-[4-(4-аминобензсульфанил)-фенил]-2-бензоиламинобензамида, обладающее низкой токсичностью. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава Росии. № 2018107007; заявл. 26.02.2018; опубл. 29.03.2019. Бюл. 10.
21. Лужнова С. А., Юшин М. Ю., Воронков А. В., Осыченко С. А., Габитова Н. М., Юртаева Е. А. Экспериментальное исследование специфической активности производного 1,3-дiazинона-4 соединения *pytd1 in vivo* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 5. С. 18–22.
22. Еремеева, С. В. Плесневые грибы. Методы выделения, идентификации, хранения: учебное пособие. Астрахань : АГТУ, 2011. 112 с.

## References

- Gannibal Ph. B. Species of the genus *Alternaria* revealed in Russia and some neighboring territories. *Mikologiya i fitopatologiya = Mycology and Phytopathology*. 2015; 49 (6): 374–385. (In Russ.).
- Christensen K. B., Van Klink J. W., Wearers R. T., Larsen T. O., Andersen B., Phipps R. K. Novel chemotaxonomic markers of the *Alternaria* infectoria species-group. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005; 53 (24): 9431–9435.
- Liu D., Pruett S. B., Coyne C. *Alternaria*. In: *Molecular Detection of Foodborne Pathogens*. Dongyou L., editor. USA: CRC Press, Taylor & Francis Group Publ.; 2010. 879 p.
- Müller M. E. H., Korn U. *Alternaria* mycotoxins in wheat - A 10 years survey in the Northeast of Germany. *Food Control*. 2013; 34 (1): 191–197.
- Solfrizzo M. Recent advances on *Alternaria* mycotoxins. *Current Opinion in Food Science*. 2017; 17: 57–61. doi: 10.1016/j.cofs.2017.09.012.
- Bush R. K., Prochnau J. J. *Alternaria*-induced asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 113 (2): 227–234.
- Walravens J., Micula H., Rychlik M., Asam S., Devos T., Ediage E. N., Mavungu J. D. D., Jacxsens L., Van Landschoot A., Vanhaecke L., De Saeger S. Validated UPLC-MS/MS methods to quantitate free and conjugated *Alternaria* toxins in commercially available tomato products and fruit and vegetable juices in Belgium. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2016; 64 (24): 5101–5109. doi: 10.1021/acs.jafc.6b01029.
- Wenderoth M., Garganese F., Schmidt-Heydt M., Tobias S. S., Ippolito A., Sanzani S. M., Fischer R. *Alternariol* as virulence and colonization factor of *Alternaria alternata* during plant infection. *Molecular Microbiology*. 2019; 112 (1): 131–146.
- Dzhatdоеva A. A., Selimov R. N., Gracheva T. S., Metal'nikov P. S., Komarov A. A. Investigation of mycotoxin contamination of feed and feed raw materials on the territory of the Russian Federation. *Uspekhi meditsinskoy mikologii = Advances in medical mycology*. 2018; 19, pp. 297–298. (In Russ.).
- Papunidi K. Kh., Tremasov M. Ya., Fisinin V. I., Nikitin A. I., Semenov E. I. *Mycotoxins (in food chain)*. 2nd ed. Kazan': FTSTRB-VNIVI Publ.; 2017. 188 p. (In Russ.).
- Hickert S., Bergmann M., Ersen S., Cramer B., Hump H-U. Survey of *Alternaria* toxin contamination in food from the German market, using a rapid HPLC-MS/MS approach. *Mycotoxin Research*. 2016; 32 (1): 7–18. doi: 10.1007/s12550-015-0233-7.
- Yekeler H., Bitmis K., Ozcelik N., Doymaz M. Z., Calta M. Analysis of toxic effects of *Alternaria* toxins on esophagus of mice by light and electron microscopy. *Toxicologic pathology*. 2001; 29 (4): 492–497.
- López P., Venema D., Rijk T., Kok A., Scholten J. M., Hans G. J., Nijs M. M. Occurrence of *Alternaria* toxins in food products in the Netherlands. *Food Control*. 2016; 60: 196–204.
- Romano C., Vanzi L., Massi D., Difonzo E. M. Subcutaneous alternariosis. *Mycoses*. 2005; 48 (6): 408–412. doi: 10.1016/j.foodcont.2013.04.018.
- Sood N., Gugnani H. C., Guarro J., Palival-Joshi A., Vijayan V. K. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by *Alternaria alternata* in an immunocompetent patient. *International journal of dermatology*. 2007; 46 (4): 412–413. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.03053.x.
- Kodonidi I. P. Molecular design and targeted synthesis of N-derivatives of 1,3-diazinone-4. Dissertation of the Doctor of Pharmaceutical Sciences. Pyatigorsk; 2011. 365 p. (In Russ.).
- Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Kodonidi I. P., Gabitova N. M., Khrapova A. V., Billel Suda. Activity of new 1,3-diazinone-4 derivatives and their non-cyclic precursors against *Staphylococcus aureus*. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (2), pp. 56–63. (In Russ.).
- Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Kodonidi I. P., Gabitova N. M., Billel Suda. Investigation of the activity of new 1,3-diazinone-4 derivatives and their acyclic precursors against *Escherichia coli*. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2018; 6 (1): 73–85. (In Russ.).
- Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Gabitova N. M., Billel S. Investigation of the activity of new derivatives of 1,3-diazinone-4 and their acyclic precursors with respect to bacteria of the genus *Proteus*. *Research Results in Pharmacology*. 2018; 4 (1): 11–16.

20. Voronkov A. V., Oganesyanyan E. T., Kodonidi I. P., Luzhnova S. A., Adzhienko V. L., Chernikov M. V., Pozdnyakov D. I. Antituberculosis agent based on n - [4 - (4-aminobenzenesulfanyl) - phenyl] - 2-benzoylamino benzamide, with low toxicity. Patent RF, no. 2683573, 2019. (In Russ.).

21. Luzhnova S. A., Yushin M. Yu., Voronkov A. V., Osychenko S. A., Gabitova N. M., Yurtaeva E. A. Experimental study of the specific activity of the 1,3-diazinone-4 derivative of the compound ptd1 in vivo. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2016; (5): 18–22. (In Russ.).

22. Eremeeva S. V. Mold fungi. Methods of allocation, identification, storage. Astrakhan': Astrakhan State Technical University, 2011. 112 p. (In Russ.).

### **Информация об авторах**

*С.А. Лужнова*, кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru.

*С.В. Еремеева*, кандидат биологических наук, доцент кафедры прикладной биологии и микробиологии, Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия, e-mail: eremeevasv71@mail.ru.

*О.И. Папаяни*, старший преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия, e-mail: ksuxa011@yandex.ru.

*Е.А. Юртаева*, преподаватель кафедры микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия, e-mail: tyrkova.katerina@yandex.ru.

*Е.В. Утяганова*, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия, e-mail: uev-1@yandex.ru.

*Е.И. Исаева*, студентка VI курса, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Пятигорск, Россия, e-mail: kety-1998@mail.ru.

### **Information about the authors**

*S.A. Luzhnova*, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Department, Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru.

*S.V. Eremeeva*, Cand. Sci. (Biol.), Associate professor of Department, Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russia, e-mail: eremeevasv71@mail.ru.

*O.I. Papayani*, senior lecturer of the Department, Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, e-mail: ksuxa011@yandex.ru.

*E.A. Yurtayeva*, lecturer of the Department, Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, e-mail: tyrkova.katerina@yandex.ru.

*E.V. Utyaganova*, Cand. Sci. (Pharm.), associate Professor of the Department, Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, e-mail: uev-1@yandex.ru.

*E.I. Isaeva*, 6<sup>th</sup> year student, Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia, e-mail: kety-1998@mail.ru.\*

---

\*Статья поступила в редакцию 18.04.2021; одобрена после рецензирования 29.12.2021; принята к публикации 25.03.2022.

The article was submitted 18.04.2021; approved after reviewing 29.12.2021; accepted for publication 25.03.2022.