

УДК:615.281:547.558.1

**ОСНОВНІ НАПРЯМКИ СИНТЕЗУ ТА
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ
ФОСФОРОРГАНІЧНИХ СПОЛУК, ЩО
ВМІЩУЮТЬ ФРАГМЕНТИ СЕЧОВИНИ ТА
ТРИХЛОРЕТІЛАМІДУ**

Гушилик Б.І.

**ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.
Мечникова НАМН України»**

Класичними роботами шкіл А.С. Гарбузова і Michaelis ще на початку минулого сторіччя розпочато систематичне вивчення хімії елементарноорганічних сполук, що містять фосфор [1, 25]. Органічні сполуки фосфору знайшли широке застосування в сільському господарстві в якості інсектицидів для боротьби з різними шкідниками (тіофос і карбофос), в промисловості - як активатори багатьох технологічних процесів (флотація руд, полімеризація, стабілізація пластмас, виробництво органічних розчинників), поліфункціональних присадок до мастил і т.п. [3-5].

Відома біологічна активність багатьох фосфорорганічних сполук, деякі з них використовуються в медичній практиці. Так, армін, фосфакол, пірофос, нібуфін виявилися досить ефективними при глаукомі, диметиламінофенілфосфінова кислота є тонізуючим і загальнозмцнюючим засобом, дифосфорний ефір диетилстільбестролу (фосфестрол) зарекомендував себе дієвим і малотоксичним протипухлинним препаратом [6]. Для багатьох фосфорвмісних органічних сполук характерна антихолінестеразна дія [9].

Є також вказівки на протимікробну активність алкіл-та арилзаміщених фосфінів, четвертинних фосфонієвих солей та ефірів дипропіл- і дибутилфосфінових кислот [15].

Відкрита Wittig реакція фосфоркарбонільного олефінування поклала початок розробці вельми важливого напрямку в хімії елементарноорганічних сполук фосфору - синтезу фосфоранів і конструюванні на їх основі ненасичених сполук різної складності [24, 27]. Ілідні фосфору виявилися вельми доступними, а їх комплекси з кето- та метиленвмісними сполуками (кетифосфометилени) проявили високу реакційну здатність. М.І. Шевчук і співавтори [23] виражену активність кетифосфометиленів пояснили наявністю в їх молекулі двох реакційних центрів (ілідної та карбонільної груп), що дозволило їм обґрунтувати та здійснити синтез декількох рядів фосфінметиленів, що містять аліфатичні і багатовядерні неконденсовані ароматичні радикали.

Відомі способи отримання фосфоранів і солей фосфонію при взаємодії трифенілфосфіну з монодигалоїдпохідними, ізоаміл- та жирароматичними галогенідами, галогенідами неграничних сполук, галоїдкетонами. Хоча всі перераховані способи синтезу фосфоранів і четвертинних фосфонієвих солей загальнодоступні і

дають високий вихід кінцевих продуктів, найбільш простим і зручним є їх отримання за допомогою дигідрогалоїдування різних четвертинних сполук фосфору [10, 15].

За фізико-хімічними властивостями фосфорани являють собою кристалічні речовини з чітко вираженими температурними переходами з одного агрегатного стану в інший, в звичайних умовах стійкі на повітрі і в розчинах. У воді практично не розчинні, добре розчиняються в органічних розчинниках (спирти, диметилформамід, диметилсульфоксид, діоксан). Гідроліз фосфоранів відбувається тільки при нагріванні, у лужному середовищі реакція протікає більш інтенсивно; продуктами гідролітичного розпаду їх є жирароматичні кетони і окис трифенілфосфіну. Фосфонігалогеніди в більшості випадків являють собою кристалічні порошки з чітко вираженими температурними точками плавлення, у воді слабо розчинні, добре розчиняються в полярних органічних розчинниках.

Біологічна активність фосфоранів і фосфонігалогенідів, близьких за будовою досліджених нами речовин, в літературі представлена лише уривчастими даними [2, 8]. Furst і співавтори вказують на виражену інсектицидну дію четвертинних фосфонієвих солей хлору [26]. І.А. Раппопорт визначив характер впливу трифенілфосфінового угруповання на мутагенну активність ацетотрифенілфосфінових сполук і встановив, що галоген-, метокси-, нафтил- та паранітрофенілфосфіни є слабкими мутагенами [19].

Протимікробна активність фосфорорганічних сполук типу ароїлалкілтрифенілфосфоранів і ароїлалкілтрифенілфосфонігалогенідів вивчена Г. А. Троян та співавт. [20], І.І. Сидорчук [16, 17], І.І. Сидорчук та співавт. [18]. При цьому в ряді випадків відмічено високу протибактеріальну і антигрибкову активність фосфоранів і солей фосфонію, широкий спектр протимікробної дії, активність у відношенні антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, порівняно низьку токсичність.

І все ж варто наголосити на явно недостатньому відображенні у вітчизняній і зарубіжній літературі даних щодо отримання, фізико-хімічних властивостей і біологічної активності вельми перспективної групи фосфорорганічних сполук - фосфоранів, ілідів і солей фосфонію. Систематичні дослідження в зазначених рядах хімічних речовин і розробка на їх основі медичних препаратів не проводиться, токсичність і спрямованість фармакологічної дії фосфоранів і солей фосфонію ілюструють лише поодинокі роботи [8, 22, 23]. Разом з тим, виконані раніше дослідження В.Н. Кушніра та співавт. [11, 12], А.А. Туманова та співавт. [21] диктують необхідність пошуку серед фосфоранів, ілідів і фосфонієвих солей більш активних і менш токсичних протимікробних засобів.

Нами проведено спробу заповнити в певній мірі зазначену прогалину. З метою вивчення ступеня протимікробної активності і токсичності взято

фосфорорганічні солі і іліди, що містять сечовину і трихлоретіламідний фрагмент. Синтезовані вони та охарактеризовані з фізико-хімічної точки зору в Чернівецькому національному університеті ім. Ю. Федьковича (В.М. Кушнір).

Матеріали та методи

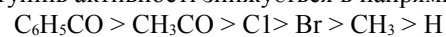
Дослідження фосфорорганічних сполук нового синтезу виконано у відповідності до сучасних принципів і підходів до пошуку, скринінгу і розробки протимікробних засобів, методології і методів, викладених у роботах І.Г. Палій [14], А.П. Красильникова [13], а також згідно з вимогами Державного фармакологічного центру МОЗ України [7]. В якості тест-культур мікроорганізмів використано музейні та клінічні штами бактерій і грибів, депоновані в Музеї живих культур мікробів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України».

Результати та обговорення

Галогеніди уреїд-N-арил-N'-карбоалкілтрифенілфосфоню (сполуки 1-7), уреїдокарбометилфосфоній іліди (сполуки 8 - 11), N-ціннамоїл і α -заміщені-N-акролеїлпохідні сечовини (сполуки 12-27), α -(1-алкокси-2,2,2-трихлоретіламід) ароїлметилтрифенілфосфонійгалогеніди (сполуки 28 - 38), α -(1-алкокси-2,2,2-трихлоретіламід) ароїлметилтрифенілфосфонійіліди (сполуки 39 - 51) в орієнтовному досліді з використанням обмеженого числа тест-мікробів проявили досить високу протимікробну активність (табл.1).

Результати вивчення протимікробної активності досліджених фосфорвмісних органічних сполук дозволяють провести логікоструктурний аналіз залежності ступеню впливу на тест-мікроби від їх хімічної структури. Галогеніди уреїд-N-арил-N'-карбоалкілтрифенілфосфоню затримують ріст стафілококів у концентрації 3,9-31,2 мкг/мл, кишкової, протейної і синьогнійної паличок - 62,5-250,0 мкг/мл, бактероїдів - 125,0 -250,0 мкг/мл, кандид - 31,2-62,5 мкг/мл. Наявність бром у α -положенні C-ілідного атому (сполуки 5-7) приводить до деякого підвищення активності відносно стафілококів і кишкової палички. Уреїдокарбометилфосфонійіліди не проявили високої активності у відношенні випробовуваних тест-мікробів, N-ціннамоїл- і P-заміщені N-акролеїлпохідні сечовини проявляли протимікробну активність в досить широкому діапазоні, при цьому більш виражену дію щодо стафілококів і кандид означено у сполук 15, 16 і 22 (3,9-7,8 мкг/мл), що включають в пара- і метаположеннях нітрогрупи галогени (F і Cl). Достатньо виражену активність щодо стафілококів і кандид (3,9-15,6 мкг/мл) проявили α -(1-алкокси-2,2,2-трихлоретіламід) ароїлметилтрифенілфосфонійгалогеніди, причому ступінь їх протимікробної дії не залежала від структури арильного угруповання. У порівнянні з попередніми рядами фосфорорганічних солей α -(1-алкокси-2,2,2-трихлоретіламід) ароїлметилтрифенілфосфонійіліди нарівні з протистафілоковою та антикандидозною дією

(3,9-31,2 мкг/мл) проявили досить високу активність і у відношенні бактероїдів (7,8-31,2 мкг/мл). Простежується чіткий зв'язок між підвищенням протимікробної активності і розширенням її спектра у іліденфосфонію при збільшенні довжини радикала алкільної частини молекули (сполуки 42-44) та введенні угруповання CONHCH(P)CCl₃ в α -положенні фосфорілідів (сполуки 45, 46). Цілком очевидно, що протимікробна активність взятих у дослід фосфонієвих солей суттєво залежить від природи замісників при α -вуглецевому атомі, причому ступінь активності знижується в напрямку:



З урахуванням результатів виконаних досліджень відібрано для подальшого більш детального вивчення протимікробної активності по одній-дві сполуки з кожного хімічного ряду фосфонієвих солей, за винятком уреїдокарбометилфосфонійілідів. До досліді взято музейні та клінічні штами різних груп і сімейств мікроорганізмів. Результати ілюструють дані таблиці 2.

Випробовувані сполуки виявилися активними у відношенні гноєтворних коків і нейсерій (МЗК 0,5-31,2 мкг / мл), коринебактерій (МЗК 1,0-62,5 мкг / мл), лістерій (МЗК 3,9-15,6 мкг / мл), пептококів та кампілобактерій (МЗК 3,9-62,5 мкг / мл), кандид (МЗК 1,0-15, мкг / мл). Дещо нижче, та все ж досить виражену дію фосфорорганічні солі і іліди проявили щодо вегетативних форм бацил (МЗК 15,6-62,5 мкг / мл), дифузобактерій і бактероїдів (МЗК 15,6 -125,0 мкг / мл), клебсіел і пневмококів (МЗК 15,6-125,0 мкг / мл). Діапазон активності фосфоранів у відношенні мікробів кишкової групи вельми широкий - МЗК від 31,2 до 500,0 мкг / мл.

Результати дослідів підтверджують перспективу розробки на основі фосфорорганічних солей і ілідів, що містять фрагменти сечовини і трихлоретіламід, високоефективних протимікробних препаратів.

References

1. Arbuzov A. E. Chemistry and application of phosphoorganic compounds. — M.: Nauka, 1982. — 286 p.
2. Afonskaya L. S., Zaikonnikova I. V. Biological activity of complex lipids of mono- and -dialkylphosphinic acids and their comparative characteristic. / Materials of the conference «Chemistry and application of phosphoorganic compounds». - M., 1992. - P. 437-442.
3. Buslovich S. Yu., Zakharov G. G. Clinical picture and treatment of acute pesticide poisoning. — Minsk:Belarus, 1992. - 220 p.
4. Volynskaya E. M. Phosponium salts and oxophosphinomethylenes containing multinuclear non-condensed aromatic systems: synopsis of Ph. D. thesis in Chemical Sciences. / Tschernovzy, 1993. — P. 26.
5. Grigorenko A. A., Shevchuk M. I., Dombrovskiy A. V. Bromine derivatives of a aroilmethyltriphenylphosphoranes / Journal of organic chemistry. - 1967. - № 35. - P. 1227-1230.

6. Grigorenko A. A., Shevchuk M. I., Dombrovskiy A. V. The reactions of aroilmethyltriphenylphosphorans with alkiliodids / Journal of organic chemistry. —1966. — № 36. — P. 506-512.
7. Preclinical research of therapeutic agents (methodical recommendations). – Kyiv. - VD "Avicenna", 2006. — 527 p.
8. Dombrovskiy A. V., Shevchuk M. I. Synthesis of aroilmethyltriphenylphosphorans // Journal of organic chemistry. - 1967. - № 33. - P. 1263-1269.
9. Zeimal E. V., Mikhelson M. Ya., Frushtov N. K. On physiological activity of phosphoorganic compounds (the link between chemical composition and pharmacological activity // Materials of the conference «Chemistry and application of phosphoorganic compounds». - M., 1992. – P. 403-422.
10. Novikov S. S., Schweitheimer T. A. Reaction of carbomethoxy-methyltriphenylphosphine with aromatic nitroaldehydes / Journal of organic chemistry. - 2005. - №3. - P. 142-160.
11. Kushnir V. N., Shevchuk M. I., Dombrovskiy A. V., Paliy G. I., Volyanskiy Yu. L., Tischenko E. I. Synthesis and antimicrobial activity of N-cyclo – and R-substituted N-cinnamoyl derivatives of urea. // Journ. Chem. Pharm. -1977. - № 1. — P. 51-57.
12. Kushnir V. N., Paliy G. K., Volyanskiy Yu. L., Volyanskiy Yu. L., Khalaturnik M. V. Synthesis and antimicrobial activity of α -halogen substituted aroilcarbomethyltriphenylphosphoranes / Journ. Chem. Pharm. - 1977. — № 9. - P. 78-81.
13. Krasilnikov A. P. Handbook of antiseptics. Minsk: Vyschaya Shkola, 1995. — 470 p.
14. Paliy I. G. New aspects of antiseptic prophylaxis and antiseptic therapy of diseases of infectious origin // Doctoral thesis in Medical Sciences. - Kharkiv. - 1996. - 240 p.
15. Senyavina A. B. Spektroscopic study of acylphosphomethylenes and phosphonium salts: synopsis of Ph. D. thesis in Chemistry / M., — 1987. - 20 p.
16. Sidorchuk I. Yi. The influence of chemical composition of new group of phosphoorganic compounds of the aroilalkyltriphenylphosphoranes and their quaternary phosphonium salts type on antimicrobial activity and some pharmacological properties. / Mechanism of activity of medicines and poisons. - Kyiv: Zdorov'ye. — 1967. — P. 85-86.
17. Sidorchuk I. Yi. Antimicrobial activity and some pharmacological properties of aroilalkyltriphenylphosphonium halohemides: synopsis of Ph. D. Thesis in Medical Sciences / Tschernovzy. - 1968. - 22 p.
18. Sidorchuk I. Yi., Tischenko E. I. Antifungal properties of new group of PhOC of the aroilmethyltriphenylphosphorane type. // Microbiol. Journal. — 1968. — № 2. — P. 162-167.
19. Rapoport I. A. Mutational effect of paranitrocetophenylphosphines in view of additivity of mutagenic potential / Reports of AN USSR - 1986. - V. 160. - P. 707-709.
20. Troyan G. A., Sidorchuk I. I. Antimicrobial properties and chemotherapeutic activity of the agents Sh-24 / Microbiol. Journ. - 1968. - №6. - P. 565-570.
21. Tumanov A. A., Shevchuk M. I., Poskov I. E., Glukhova M. N., Osipova N. I., Subbotina T. M. Antimicrobial activity of phosphonium salts and ilides and their chemical composition / Journal Chem. Pharm. - 1978. -№ 12. - P. 49-52.
22. Shevchuk M. I. Synthesis of aroilalkyltriphenylphosphoranes and their application for production of unsaturated lipid aromatic ketones: synopsis of doctoral thesis in Chemical Sciences / Tschernovzy, 1963. - 32 p.
23. Shevchuk M. I., Dombrovskiy A. V. Preparation of izopropylenearylketones by Whittig reaction // Journal Org. Chemistry - 1964. - № 34. - P. 1473-1477.
24. Yanovskaya L. A. Whittig reaction. // Sucesses in chemistry. — 2006. - № 3. - P. 813-815.
25. Michaelis, A. Ueber das Belain und cholin ties Triphenylphosphins // Chem.Berd. - 1984. - V.27. - P. 272-274.
26. Furst, H., Wetzke, C., Bergir, W. Phenilphosphonium verbindungen //J. Pract. Chem. - 1992. - N4. - P. 299-313.
27. Wittig, G. Ursprung und Entewicklung in der cheme der Phosphin - alkylene // Chem. Berd. - 1965. -V.68.-P. 503-508.

УДК:615.281:547.558.1

ОСНОВНІ НАПРЯМКИ СИНТЕЗУ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ФОСФОРОРГАНІЧНИХ СПОЛУК, ЩО ВМІЩУЮТЬ ФРАГМЕНТИ СЕЧОВИНИ ТА ТРИХЛОРЕТІЛАМІДУ

Гушилик Б.І.

Наведено дані про напрямки синтезу і використання в техніці, біології та медицині фосфорорганічних сполук. Вивчено протимікробну активність 51 фосфорорганічних солей та ілідів, що містять сечовину і трихлоретіламід. Визначено перспективу розробки на їх основі ефективних протимікробних засобів.

Ключові слова: фосфорорганічні речовини, протимікробна активність.

УДК:615.281:547.558.1

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Гушилик Б.И.

Приведены данные о направлениях синтеза и использовании в технике, биологии и медицине фосфорорганических соединений. Изучена противомикробная активность 51 фосфорорганической соли и илидов, содержащих мочевину и трихлорэтиламин. Определена перспектива разработки на их основе эффективных противомикробных средств.

Ключевые слова: фосфорорганические вещества, противомикробная активность.

UDC:615.281:547.558.1

BASIC SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME PHOSPHORCONTAINING ORGANIC COMPOUNDS CONTAINING

FRAGMENTS OF UREA AND TRYHLORETILAMIDU

Gushylyk B.

Data about directions of synthesis and use of the phosphororganic compounds in technics, biology and medicine is presented in the paper. Antimicrobial

activity of 51 phosphororganic salts and Hides containing urine and threchlor ethylenamide has been studied. Perspective of the development of effective antimicrobial substances has been determined.

Keywords: organophosphorus agents, antimicrobial activity.

Таблиця 1. Протимікробна активність фосфорорганічних солей та слідів, які містять фрагменти сечовини та трихлоретиламід (мкг/мл)

Шифр хімічної сполуки	Тест мікроби					
	S. aureus 209-P	E. coli 365	P. vulgaris 409	P. aeruginosa 128	B. fragilis	C. albicans 688
1	2	3	4	5	6	7
1	31,2	125,0	250,0	250,0	125,0	31,0
2	31,2	125,0	250,0	250,0	125,0	62,5
3	15,6	125,0	250,0	125,0	125,0	62,5
4	15,6	62,5	125,0	125,0	125,0	31,2
5	7,2	15,6	125,0	125,0	250,0	62,5
6	3,9	15,6	125,0	125,0	125,0	62,5
7	3,9	15,6	62,5	125,0	125,0	62,5
8	62,5	62,5	62,5	62,5	125,0	62,5
9	62,5	62,5	62,5	62,5	250,0	125,0
10	250,0	500,0	500,0	250,0	250,0	125,0
11	125,0	500,0	500,0	250,0	250,0	125,0
12	125,0	250,0	500,0	250,0	250,0	250,0
13	31,2	125,0	500,0	500,0	250,0	125,0
14	31,2	500,0	500,0	500,0	500,0	250,0
15	3,9	31,2	62,5	62,5	62,5	3,9
16	3,9	31,2	62,5	62,5	31,2	3,9
17	7,8	62,5	125,0	62,5	31,2	15,6
18	7,8	62,5	250,0	125,0	31,2	31,2
19	7,8	62,5	250,0	250,0	31,2	31,2
20	15,6	125,0	500,0	250,0	31,2	15,6
21	15,6	125,0	500,0	250,0	52,5	15,6
22	3,9	31,2	52,5	125,0	62,5	7,8
23	7,8	62,5	62,5	62,5	62,5	15,6
24	7,8	62,5	62,5	125,0	125,0	15,6
25	125,0	500,0	500,0	500,0	125,0	62,5
26	62,5	500,0	500,0	500,0	125,0	31,2
27	62,5	500,0	500,0	500,0	250,0	62,5
28	7,8	62,5	62,5	125,0	31,2	15,6
29	7,8	62,5	62,5	125,0	31,2	15,6
30	3,9	31,2	62,5	125,0	31,2	7,8
31	3,9	31,2	62,5	125,0	15,6	3,9
32	3,9	31,2	125,0	125,0	15,6	3,9
33	3,9	62,5	125,0	125,0	15,6	3,9
34	7,8	62,5	500,0	500,0	62,5	15,6
35	3,9	62,5	500,0	250,0	62,5	15,6

Таблиця 2. Ступінь протимікробної активності фосфорорганічних солей та ілідів, які містять фрагменти сечовини і трихлоретиламід (мкг/мл)

Тест-мікроби	Кількість штамів	Шифр хімічної сполуки							
		5	7	16	22	31	36	45	46
		Мінімально затримуюча ріст мікробів концентрація, мкг/мл							
<i>S. aureus</i>	16	1,0-15,6	1,0-31,2	0,5-15,6	1,0-7,8	1,0-31,2	1,0-31,2	1,0-31,2	0,5-15,6
<i>S. pyogenes</i>	8	0,5-31,2	0,5-31,2	1,0-7,8	1,0-7,8	0,5-31,2	1,0-15,6	1,0-7,8	1,0-15,6
<i>S. pneumoniae</i>	5	3,9-15,6	1,0-15,6	3,9-15,6	7,8-31,2	7,8-62,5	3,9-31,2	3,9-15,6	1,0-7,8
<i>M. luteus</i>	6	7,8-31,2	7,8-31,2	7,8-15,6	15,6-31,2	7,8-31,2	7,8-31,2	3,9-31,2	7,8-31,2
<i>N. meningitidis</i>	8	1,0-15,6	2,0-15,6	3,9-15,6	1,0-15,6	1,0-15,6	72,0-31,2	2,0-15,6	3,9-15,6
<i>E. coli</i> (ентеропатогені)	5	31,2-125,0	62,5-250,0	62,5-250,0	31,2-125,0	31,2-250,0	31,2-250,0	15,6-62,5	31,2-250,0
<i>S. flexneri</i> 516	1	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	250,0	250,0	62,5
<i>S. flexneri</i>	8	31,2-250,0	31,2-125,0	62,5-500,0	62,5-125,0	31,2-250,0	31,2-250,0	62,5-500,0	31,2-500,0
<i>S. typhi</i> 495	1	62,5	62,5	250,0	62,5	62,5	125,0	62,5	62,5
<i>S. typhi</i>	6	31,2-125,0	31,2-125,0	31,2-500,0	31,2-500,0	62,5-250,0	62,5-250,0	125,0	62,5-250,0
<i>Citrobacter</i> 0-3	1	31,2	31,2	62,5	31,2	31,2	31,2	62,5	15,6
<i>Haffhia</i>	5	31,2-125,0	62,5-250,0	62,5-250,0	31,2-125,0	31,2-125,0	31,2-125,0	62,5-250,0	15,6-62,5
<i>P. vulgaris</i>	10	31,2-500,0	62,5-500,0	62,5-500,0	62,5-250,0	62,5-250,0	62,5-500,0	62,5-500,0	31,2-125,0
<i>K. pneumoniae</i>	5	15,6-62,5	31,2-62,5	31,2-62,5	31,2-125,0	62,5-125,0	62,5-125,0	62,5-125,0	62,5-125,0
<i>P. aeruginosa</i>	8	31,2-125,0	31,2-125,0	31,2-125,0	31,2-125,0	62,5-125,0	62,5-250,0	62,5-250,0	62,5-125,0
<i>B. megathencum</i> 180 (вегетативна форма)	1	15,6	31,2	31,2	62,5	62,5	31,2	62,5	15,6
<i>B. subtilis</i> 7241-ATCC	1	15,6	15,6	15,6	31,2	31,2	62,5	62,5	15,6
<i>C. diphtherium</i> PW-8	1	7,8	15,6	7,8	7,8	31,2	31,2	31,2	7,8
<i>C. diphtherium</i> <i>mun.</i> mitis	6	1,0-15,6	3,9-15,6	3,9-31,2	3,9-31,2	3,9-62,5	7,8-62,5	7,8-62,5	1,0-31,2
<i>gravis</i>	11	1,0-31,2	1,0-31,2	3,9-62,5	3,9-62,5	3,9-62,5	3,9-62,5	7,8-125,0	1,0-15,6
<i>L. monocytogenes</i> (HOO- 94-11-04-042)	1	3,9	3,9	7,8	7,8	15,6	7,8	15,6	3,9
<i>P. niger</i>	5	3,9-31,2	7,8-62,5	7,8-62,5	7,8-31,2	15,6-62,5	15,6-62,5	15,6-125,0	7,8-31,2
<i>B. fragilis</i>	8	31,2-125,0	31,2-125,0	31,2-250,0	31,2-125,0	31,2-250,0	31,2-250,0	31,2-250,0	15,6-62,5
<i>F. nucleatus</i>	4	15,6-31,2	15,6-62,5	15,6-62,5	31,2-62,5	31,2-62,5	31,2-125,0	31,2-125,0	15,6-62,5
<i>C. jejuni</i>	3	7,8-15,6	7,8-15,6	7,8-15,6	7,8-62,5	15,6-31,2	15,6-62,5	15,6-62,5	7,8-15,6
<i>C. pylori</i>	7	3,9-31,2	7,8-31,2	7,8-31,2	7,8-62,5	7,8-125,0	15,6-125,0	15,6-125,0	3,9-31,2
<i>C. albicans</i>	6	1,0-7,8	1,0-15,6	1,0-15,6	3,9-31,2	3,9-31,2	3,9-62,5	7,8-31,2	1,0-7,8
<i>C. Krusei</i> 99	1	1,0	3,9	7,8	7,8	15,6	15,6	15,6	1,0
<i>C. parakrusei</i> 98	1	1,0	7,8	7,8	7,8	7,8	15,6	15,6	1,0