

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

А. О. Жуковский, В. М. Паиковский

Резюме. В обзоре представлены данные литературы и собственных исследований об основных звеньях патогенеза легкой черепно-мозговой травмы. Четкая диагностика и эффективное лечение больных с легкой черепно-мозговой травмой возможны только с учетом всех звеньев патогенеза данной патологии.

Ключевые слова: легкая черепно-мозговая травма, патогенез.

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS OF TRIVIAL
CRANIOCEREBRAL INJURY

O. O. Zhukovsky, V. M. Pashkovsky

Abstract. The present review deals with the findings of the literature and the authors' own studies pertaining to the chief components of the pathogenesis of a trivial craniocerebral injury. Accurate diagnostic and effective treatment of patients with trivial craniocerebral injury are possible only with due regard for all components for the pathogenesis of this pathology.

Key words: trivial craniocerebral injury, pathogenesis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2003. - Vol.2, №2. - P.47-51.

Надійшла до редакції 16.07.2003

УДК 615.28:547.333.4

А. В. Малішевська

Буковинська державна медична академія
м. ЧернівціДО ПИТАННЯ ПРО АНТИМІКРОБНУ
АКТИВНІСТЬ ЧЕТВЕРТИННИХ
ФОСФОНІЄВИХ СПОЛУК

Ключові слова: четвертинні фосфонієві сполуки, антимікробна активність.

Резюме. В огляді літератури наведено сучасні дані про результати дослідження антимікробних (протибактеріальних, протівірусних та антигрибкових) властивостей нових препаратів, які належать до однієї з перспективних груп хімічних речовин – фосфорорганічних сполук.

Останнім часом спостерігається збільшення кількості захворювань, викликаних умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами. Швидкий розвиток стійкості мікроорганізмів до багатьох антимікробних препаратів зумовив пошук і введення в обіг нових високоєфективних ліків [1,2,3,4,5].

Це викликано також і певними недоліками наявних антисептиків – вузьким антимікробним спектром (феноли, аніонні детергенти), подразнювальною дією (спирти, галоїдопохідні), токсичністю (альдегіди) та множинною контамінацією госпітальними ізолятами [6].

До сучасних антисептичних речовин висувають ряд вимог. Вони не повинні діяти органотропно, загальнотоксично, алергенно, мутагенно, онкогенно, тератогенно, подразливо та дисмікробіотично [6,7]. Цим вимогам найбільше відповідають поверхнево активні речовини, а саме – моно- і бісчетвертинні амонієві та фосфонієві сполуки.

Фосфорорганічні сполуки є однією з перспективних груп хімічних речовин у проведенні пошуку нових антимікробних засобів [8,9,10]. З метою виявлення активних антимікробних препаратів було синтезовано ряд четвертинних фосфонієвих сполук та досліджено їх антимікробні властивості.

Так, синтезовано та досліджено ряд арилгідрозонів і тіосемікарбазонів трифенілфосфонієвих солей [11]. Результати свідчать, що група володіє вираженою антимікробною дією стосовно грампозитивних /Гр(+)/ бактерій (*S.aureus*, *B.anthracooides*). Грамнегативні /Гр(-)/ бактерії (*E.coli*, *S.typhi*, *S.typhimurium*, *S.sonnei*, *K.rhinoscleromatis*) виявилися малочутливими до солей цих речовин. Не виявлено вираженої інгібуючої дії їх і на патогенні гриби.

Тіосемікарбазони трифенілфосфонієвих солей володіють більш вираженою антимікробною активністю, ніж арилгідрозони трифенілфосфонієвих солей. Вони справляють як бактеріо-

тичний, так і бактерицидний ефект на досліджувані мікроорганізми. Найбільш чутливими виявились Гр(+) бактерії (*S.aureus*, *B.antracoides*). Незначна їх активність виявлялася стосовно Гр(-) бактерій, а також дріжджоподібних грибів роду *Candida* [11].

Тіосемікарбазони та арилгідразони трифенілфосфонієвих солей володіють також проти-вірусною активністю, інгібуючи репродукцію вірусів грипу в ізолюваній хоріоналантоїсній оболонці, знижують при цьому титр гемаглютининів у 2–8 разів у порівнянні з контролем [12]. Мінімальна інгібуюча концентрація тіосемікарбазонів трифенілфосфонієвих солей для найбільш активного препарату складала 0,98 мкг/мл. Тіосемікарбазони трифенілфосфонієвих солей не викликали затримки цитопатичної дії у культурі клітин RH по відношенню до аденовірусів.

Арилгідразони трифенілфосфонієвих солей пригнічують репродукцію вірусів грипу в концентраціях 3,9–62,5 мкг/мл, тобто є менш активними. Вони також викликають затримку цитопатичної дії у культурі клітин RH за умов введення препаратів (0,49–0,98 мкг/мл) за добу до зараження культури клітин аденовірусами [12,13].

Серед тіосемікарбазонів та арилгідразонів трифенілфосфонієвих солей не виявлено речовин, активних до вірусу поліомієліту [13].

Г. В. Романов та співавтори [14] провели дослідження, які засвідчили, що значна кількість солей фосфонію володіє антивірусною активністю *in vitro* більше, ніж ремантадин, що використовують для профілактики та лікування грипу.

І. В. Мегера із співавт. [15] наводять експериментальні дані дослідження антимікробної активності фосфонійсульфамідів. Протимікробна активність даних сполук виявлялась по відношенню до Гр(+) бактерій (*S.aureus*, *B.anthracooides*): бактериостатична концентрація у дослідках зі *S.aureus* складала від 3,9 до 62,5 мкг/мл. Мало-чутливими виявились Гр(-) бактерії (*E.coli*, *S.typhimurium*, *S.typhi*, *K.rhinoscleromatis*, *P.vulgaris*, *P.aeruginosa*).

При синтезі перспективних груп фосфонієвих сполук: фосфонійгідразонів, фосфонійтіосемікарбазонів, фосфонійсульфамідів виявлено, що за хіміотерапевтичною ефективністю вони не поступаються таким антимікробним лікарським засобам як лінкоміцин, гентаміцин, етоній, фурацилін, а в більшості випадків навіть кращі них [15,16].

Сполуки, які містять фрагмент спряження через етиленовий зв'язок сильної електронноакцепторної трифенілфосфонієвої групи з неподіленою парою електронів тривалентного

азоту зв'язаного з вуглицем ланцюга спряження подвійним зв'язком за схемою: $(C_6H_5)_3P^+-C=C-C=N$, володіють високою антимікробною активністю [17]. Даним фрагментом зв'язується молекула солі фосфонію з молекулами білка (фермента), блокуючи при цьому обмінні процеси в мікроорганізмі.

Малишева С. Ф. зі співавторами [18] синтезували та досліджували антимікробну активність йодидів алкіл-трис[2-арил(ретарил)вініл] фосфонію на семи штаммах Гр(+) і Гр(-) бактерій: *S.aureus*, двох його клінічних різновидів, кишковій, синьогнійній і сінній паличках та вульгарному протей. Встановлено, що вказані речовини в концентраціях 100 мкг/мл володіють бактериостатичною дією стосовно *S. aureus*, а в концентраціях 200 та 100 мкг/мл володіють бактериостатичною дією стосовно обох клінічних штамів *S.aureus*. Крім цього, речовини в концентрації 200 мкг/мл інгібують ріст одного з клінічних різновидів золотистого стафілокока. Йодиди (200 мкг/мл) не володіли антибактеріальною активністю [18].

З метою пошуку нових активних фосфорвмісних антимікробних препаратів здійснювали синтез та дослідження похідних тетраарилфосфонієвих солей: фосфоніоазометинів і фосфоніостильбенів. Протимікробна активність досліджуваних сполук проявилася стосовно усіх тест-мікробів. Так, Гр(+) бактерії (*S.aureus*, *S.viridens*, *B.anthracooides*) виявилися достатньо чутливими до досліджуваних речовин: бактериостатична дія перерахованих бактерій виявлялась у концентраціях від 0,24 до 123 мкг/мл, бактерицидна – від 1,95 до 500 мкг/мл. Менш чутливі Гр(-) бактерії (*E.coli*, *P.vulgaris*, *S.typhimurium*, *K.rhinoscleromatis*) і дріжджоподібні гриби роду *Candida*. У даному випадку бактериостатичні концентрації коливались від 7,8 до 250 мкг/мл, бактерицидні – від 31,2 до 500 мкг/мл [19].

Найменшими протимікробними властивостями володіли фосфоніобісазаметин, фосфоніостерил і фурилфосфоніостильбен, які утримують фосфонієву групу при тіофеновому циклі відповідно [19].

У свою чергу фосфорвмісні онієві сполуки володіють протимікробною активністю по відношенню до умовнопатогенних та патогенних Гр(+) та Гр(-) бактерій. Тому синтез нових представників цього класу сполук та дослідження їх активності необхідний для пошуку активних антимікробних препаратів [20].

Азотовмісні трифенілфосфонієві солі володіють антимікробною властивістю по відношенню до всіх досліджуваних тест-мікробів [11,16]. Антимікробна дія більше проявилася на

Гр. (+) бактеріях (*S.aureus*, *B.anthracooides*): мінімальна інгібуюча концентрація складала від 7,8 до 500 мкг/мл. Мало чутливими до азотвмісних трифенілфосфонієвих солей виявились Гр(-) бактерії (*E.coli*, *S.typhi*, *S.typhimurium*, *K.rhinoscleromatis*, *P.aeruginosa*). Ступінь чутливості Гр(-) бактерій проявлявся залежно від патогенності. Так, патогенні бактерії (*S.typhi*, *S.typhimurium*) виявились більш чутливими, ніж непатогенні (*E.coli*) та умовнопатогенні (*P.aeruginosa*).

Такі мікроорганізми, як *E.coli*, *S.typhi*, *P.aeruginosa*, *C.albicans* виявились мало чутливими до фосфорвмісних сполук. Мінімальна інгібуюча концентрація даних препаратів до названих мікроорганізмів складала від 31,2 до 500 мкг/мл [11,20]. Найбільш активними фосфорвмісними речовинами виявились ті, мінімальна інгібуюча концентрація яких складала стосовно *S.aureus* 0,98–7,8 мкг/мл, а *B.anthracooides* - 0,49–125 мкг/мл [20].

З метою пошуку ефективних антимікробних препаратів було синтезовано та досліджено групу оксовінілтрифенілфосфонових сполук та їх похідних [17]. Антимікробні властивості цих речовин виявляли стосовно *S.aureus*, *B.anthracooides*, *E.coli*, *P.vulgaris*, *S.typhi*, *S.typhimurium*, *K.rhinoscleromatis*, *P.aeruginosa*, *C.albicans*. Досліджені оксовінілтрифенілфосфонієві сполуки та їх похідні володіли антимікробною активністю, діючи бактеріостатично та бактерицидно на ці мікроорганізми. Ці речовини виявляли більш виражену антимікробну активність по відношенню до Гр(+) бактерій (*S.aureus*, *B.anthracooides*): бактеріостатична дія проявлялась у концентрації 0,24–250 мкг/мл, бактерицидна - від 3,9 до 500 мкг/мл. Чутливість Гр(-) бактерій (*E.coli*, *P.vulgaris*, *S.typhi*, *S.typhimurium*, *K.rhinoscleromatis*, *P.aeruginosa*) до дослідних речовин була менша, ніж у Гр(+) бактерій: мінімальна інгібуюча концентрація складала від 7,8 до 500 мкг/мл, а бактерицидна, як правило, перевищувала мінімальну інгібуючу концентрацію для Гр(-) бактерій у 2–4 рази. Сама низька чутливість до дослідних речовин виявлялась у капсульних бактерій (*K.rhinoscleromatis*), псевдомонад (*P.aeruginosa*) та протеїв (*P.vulgaris*). Це свідчить про справжню резистентність останніх до оксовінілтрифенілфосфонієвих сполук.

Серед оксовінілтрифенілфосфонієвих сполук та їх похідних, найбільш активними виявились фосфоніазазметини, в яких ароматична група, що містить у п-положенні трифенілфосфонієву групу, утворює єдину спряжену систему з ароматичною частиною молекули [17].

Дані наукової літератури свідчать, що антимікробна активність фосфорорганічних сполук

залежить від їх будови. Так, броміди 5-стерил-2-фууроїлметилфосфонію та їх похідні залежно від будови виявляють різну антимікробну дію [8,21,22]. Повні фуранові аналоги халкану, які містять у положенні 5-фуранового циклу стирильні замісники, проявляють стосовно Гр(+) бактерій (*S.aureus* і *B.subtilis*) протимікробну активність у 2,8 разів більшу, ніж халкани, частково заміщені фурановим циклом. Встановлено, що антибактеріальна активність 5-стерил-2-фууроїлметилфосфоніоїлідів, стосовно Гр(+) мікроорганізмів (*S.aureus* і *B.subtilis*) у 2-4 і більше разів менша антибактеріальної активності їх фосфонієвих похідних. Якщо провести заміну стирильного радикалу у 5-стерил-2-фууроїлметилтрифенілфосфоніоїлідів на антраценілстильний радикал відбувається збільшення антимікробної активності в 2-8 і більше разів стосовно Гр(+) мікроорганізмів (*S.aureus*, *B.subtilis*, *P.aeruginosa*).

У ряду 1-[-5-(метоксистирил)-2-фурил]-3-п-Р-фенілпропенів антимікробна активність відносно *S.aureus*, *S.marcescens*, *P.vulgaris* збільшувалась у 2 рази при заміні метоксигрупи на бром чи хлор [8].

Таким чином, броміди 5-стирил-2-фууроїлметилтрифенілфосфонію та їх похідні залежно від хімічної будови володіють різним ступенем вираженості антимікробної активності стосовно Гр(+) і Гр(-) бактерій [8].

Група арилгідразонів трифенілфосфонієвих солей володіє антимікробною дією, вираженість якої залежить від наявності у молекулах даних речовин спряженої трифенілфосфонійгідразонної системи, а певний антимікробний напрямок зумовлений структурою зв'язуючої ланки між трифенілфосфонієвою групою і гідразійною частиною молекули [11,23].

Протимікробна дія фосфор- і азотовмісних онієвих сполук також залежить від їх хімічної структури. Так, змішані фосфоніамонієві сполуки були більш активними, ніж фосфонієва сіль. Найбільш активними сполуками виявились ті, які містили фрагменти сполучення неграничної пари електронів атома азоту з електронно-акцепторною трифенілфосфонієвою групою [20].

При дослідженнях фунгіцидної дії четвертинних фосфорорганічних сполук встановлено, що їх активність залежить від розмірів ефірних та ацильних радикалів фосфонових кислот [24, 25,26,27]. При збільшенні R з C₁ до C₉ фунгіцидність по відношенню до дерматофітів збільшувалась у 30–60 разів, до збудника кандидозу - у 9 разів. Подальше подовження радикалу до C₁₁ призводить до зниження активності, а при досягненні довжини ланцюга C₁₅ спостерігається різке зниження [21].

Проведений огляд літератури дозволяє дійти висновку, що існує чітка залежність між структурою фосфорорганічних сполук та їх антимікробною активністю, а також дозволяє стверджувати, що подальший пошук антимікробних засобів серед четвертинних фосфонієвих сполук є обґрунтованим і перспективним.

Література. 1. *Лысова Е.А.* Антибактериальная резистентность ингаммов, входящих в состав препаратов пробиотиков // *Ж. микробиол.* – 2000. – №2. – С.63–66. 2. *Мороз В.М., Паалий Г.К., Волянский Ю.И.* Достижения та стратегія дослідження нових вітчизняних лікарських антисептичних препаратів // *Вісн. Вінницького держ. мед. ун-ту.* – 2000. – Т. 4, №2. – С. 260 - 264. 3. *Сидоренко С.В.* Теоретические и практические проблемы антибиотикорезистентности // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1992. – Т.37, №9. – С.44 - 47. 4. *Дудкевич Б., Лисецьки П.* Резистентність окремих лікарських патогенів до антибіотиків.(Ч1). // *Лаб.дело.* – 2001. – №2. – С.7 - 14. 5. *Дудкевич Б., Лисецьки П.* Резистентность отдельных внутрибольничных патогенов к антибиотикам. (Ч2). Методы выявления. // *Лаб. дело.* – 2001. – №3. – С.15 - 21. 6. *Прокопчук З.М.* Порівняльнє дослідження антимікробних та біологічних властивостей сунозиторіїв: Дис...к.мед.н.: 03.00.07. – Вінниця, 2001. – 207с. 7. *Красильников А.П.* Справочник по антисептике. – Мн.: Вышэйш. Шк., 1995. – 368 с. 8. *Проданчук Н.Г., Натратий В.К., Дейнека С.Е.* и др. Антимикробная активность бромидов 5-стирил-2-фурилметилтрифенилфосфония и их производных // *Микробиол. ж.* – 1990. – №1. – С.59–61. 9. *Ярмольчук Г.М.* Антигрибковая активность четвертинных фосфонієвих сполук та їх використання в ролі антимікробних біохімічних стабілізаторів // *Вісник фармації.* – 1997. – Т.1, №15. – С.107–108. 10. *Ягодичен П.И., Скрипская О.В., Проданчук Н.Г.* и др. Синтез и противомикробная активность фосфонієвих и аммонієвих производных кумаринов // *Хим. – фармац. ж.* – 1992. – №5. – С.59–61. 11. *Натратий В.К., Сидорчук В.К., Проданчук Н.Г.* и др. Антимикробная активность арилгидразонов и тиосемикарбазонов трифенилфосфонієвих солей // *Микробиол. ж.* – 1983. – Т.45, №2. – С. 84–87. 12. *Проданчук Н.Г., Натратий В.К., Мегера И.В.* и др. Противовирусная активность новых производных четвертинного фосфония // *Микробиол. ж.* – 1986. – №3. – С.80–82. 13. *Натратий В.К., Проданчук Н.Г.* Чувствительность вирусов гриппа и аденовирусов к новым производным четвертинного фосфора и азота // XI Съезд микробиологов, эпидемиологов, паразитологов. – Одесса, 1985. – С.111. 14. *Романов Г.В., Поздеев О.К., Гильманова Г.Х.* и др. Синтез и противовирусная активность солей фосфония // *Хим. – фармац. ж.* 1990. №6. С.28–30. 15. *Мегера И.В., Смолий О.Б., Натратий В.К.* и др. Синтез и противомикробные свойства фосфонийсульфамидов // *Хим. – фармац. ж.* – 1982. – №7. – С.23–25 (791–793). 16. *Проданчук Н.Г.* Оптимальные пути поиска эффективных антимикробных, антигрибковых и противовирусных препаратов - производных четвертинного аммония и фосфония для профилактики и лечения раневых инфекций // Объединенный пленум научного Совета по микробиологии. – Черновцы, 10–12 октября 1984. – С.111. 17. *Натратий В.К., Сидорчук И.И., Проданчук Н.Г.* и др. Антимикробная активность оксевинилтрифенилфосфонієвих соединений и их производных // *Микробиол. ж.* – 1983. – №1. – С.80–83. 18. *Мальшица С.Ф., Кузнецова Э.Э., Белогорлова И.А.* и др. Синтез и антибактериальная

активность йодидов алкил-трис[2-арил(гетарил)винил]фосфония // *Хим. – фармац. ж.* – 1998. – №11. – С.24–25. 19. *Натратий В.К., Шевчук М.И., Сидорчук И.И.* и др. Противомикробная активность фосфонієвих аналогов азометинов и стильбеннов // *Хим. – фармац. ж.* – 1982. – №1. – С.67–70. 20. *Натратий В.К., Сидорчук И.И., Проданчук Н.Г.* и др. Антимикробные свойства фосфор- и азотсодержащих органических соединений и их производных // *Микробиол. ж.* 1983. – №3. Т.45. – С.59–62. 21. *Курби А., Уоррен С.* Органическая химия фосфора. – М., 1972. – 403с. 22. *Пурдела Д., Вылчану Р.* Химия органических соединений фосфора. – М.: Химия, 1972. – 752 с. 23. *Дрожжина Н.А., Гурова А.И.* Влияние радикалов фосфор - органических соединений на их биологическую активность // *Гигиена и санитария.* – 1999. – №. – 3. – С.61–63. 24. *Молодых Ж.В., Александрова И.А., Белялов Р.У.* и др. Противогрибковая активность эфиров арил- и винилфосфонієвих кислот // *Хим. – фармац. ж.* – 1990. – №2. – С.136–138. 25. *Костина В.Г., Рутковский Э.К., Мусич Е.Г.* и др. Синтез и фунгицидные свойства тетракис(арил- и -арилалкиламидо)фосфонієвих солей // *Физиол. актив. вещества / ДП УССР, Ин-т орган. Химии.* – Вып. 21. – С.60–64. 26. *Аминов С.Н., Танаева З.Ф., Корнева Л.Э.* и др. Синтез, противомикробная и поверхностная активность 8-членных циклических эфиров алкилфосфонієвих кислот // *Хим. – фармац. ж.* – 1987. – №11. – С.1332–1335. 27. *Зотова А.М., Молодых Ж.К., Кудрявцева Л.А.* и др. Противомикробная активность О,О-диэтил-N-алкиламинометилфосфонатов и О-этил-N-алкиламинометилфосфонієвих кислот // *Хим. – фармац. ж.* – 1986. – №11. – С.1324–1327.

К ВОПРОСУ ОБ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ ФОСФОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. В. Мальшицкая

Резюме. В обзоре литературы приведены современные данные о результатах исследования антимикробных (противобактериальных, противовирусных, антигрибковых) свойств новых препаратов, которые относятся к одной из перспективных групп химических веществ – фосфорорганических соединений.

Ключевые слова: четвертичные фосфонієвые соединения, антимикробная активность.

ON THE PROBLEM OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF QUATERNARY PHOSPHONIUM COMPOUNDS

A. V. Malishevskaya

Abstract. The bibliography review deals with up-to-date findings, interpreting the results of a study of the antimicrobial (antibacterial ant antiviral) properties of new medicines, that belong to one of the perspective groups of chemical substances - phosphonium compounds.

Key words: quaternary phosphonium compounds, antimicrobial activity.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2003. – Vol.2, №2. – P.51–54.

Надійшла до редакції 18.08.2003