

УДК 547.233.4.057:615.012

І.П.Бурденюк,
В.Ф.Мислицький,
В.М.Ходоровський,
В.О.Чорноус

Вищий державний навчальний заклад
 України "Буковинський державний
 медичний університет", м. Чернівці

БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ МОНО- ТА БІСЧЕТВЕРТИННИХ ПОХІДНИХ ЦИНХОНІНОВОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: органічний синтез, бактеріцидна активність, четвертинні амонійні солі, цинхонінова кислота.

Резюме. У роботі розглянуто методи синтезу моно- та біс-четвертинних амонійних солей, які містять фрагменти цинхонінової кислоти. Проведено вивчення бактеріцидної активності синтезованих сполук по відношенню до серії "музейних" та виділених у хворих поширених штамів бактерій. У ряду досліджуваних препаратів виявлено сполуки з високою бактеріцидною активністю.

Вступ

Одним із основних завдань сучасної медицини є створення ефективних лікарських препаратів з низькою токсичністю та широким спектром біологічної дії. Дієвим інструментом, який забезпечує досягнення цієї мети є спрямований органічний синтез, що полягає в модифікації органічних молекул, які мають певну біологічну дію "фармакофорними" фрагментами, що забезпечує посилення, а в деяких випадках і появу нових типів фармакологічної активності [1]. Такий метод виявився ефективним для розширення асортименту хімотерапевтичних засобів, які використовуються для боротьби із антибіотикорезистентними патогенними та умовно патогенними штамми мікроорганізмів, число яких постійно збільшується. [2]. У зв'язку з цим проблема пошуку нових бактеріцидних, протигрибкових і противірусних препаратів є актуальним завданням сучасної медицини та ветеринарії [3].

Серед найбільш перспективних об'єктів, які привертають до себе увагу дослідників є похідні цинхонінової кислоти, що вже зарекомендували

себе як ефективні протимікробні препарати [4, 5].

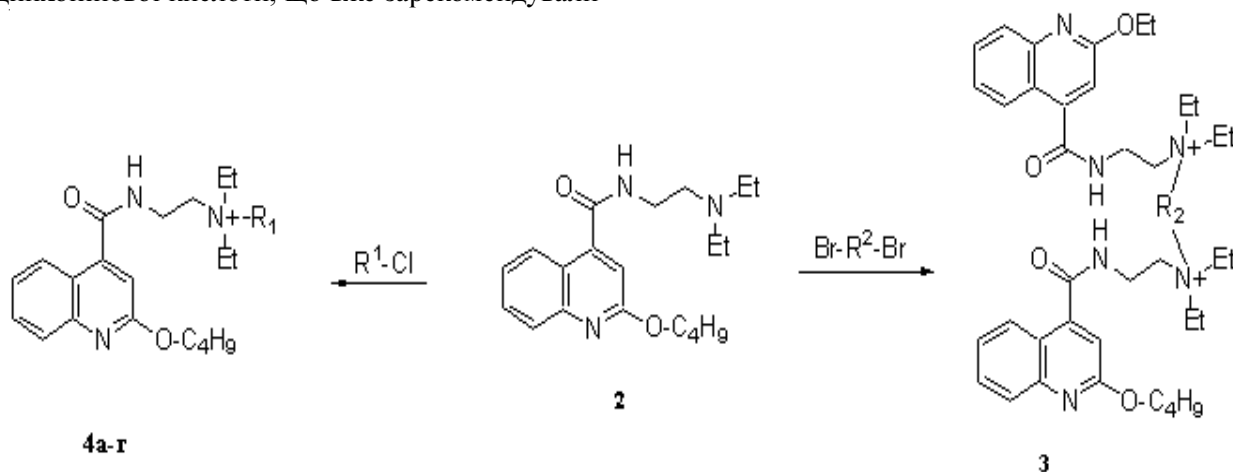
З іншого боку, четвертинні амонійні солі завдяки високій бактеріцидній активності також є перспективними системами для створення нових типів бактеріцидних препаратів [6]. Таким чином, обраний напрямок дослідження є актуальним і може привести до отримання препаратів з очікувано високою бактеріцидною дією.

Мета дослідження

Здійснити синтез нових типів моно- та біс-четвертинних амонійних солей і дослідити їх бактеріцидну та протигрибкову активність.

Матеріали і методи

Синтез цільових амонієвих солей 4а-г і 5 здійснювали за відомою методикою - алкілуванням амідів цинхонінової кислоти 1 (основа) моно- 2 та дигалогеналканами 3. Цільові продукти утворюються з виходами 80-90% при 24-годинному перемішуванні еквівалентних кількостей реагентів у безводному ацетоні.



R1 = C₉H₁₉ (а), C₁₀H₂₁ (б), C₁₂H₂₅(в), C₁₆H₃₃(г);

R2 = CH₂COO(CH₂)₂OOCCH₂.

Первинний мікробіологічний скринінг і вивчення антибактеріальної активності синтезованих сполук 4 а-г та 5 проводили відповідно до методичних рекомендацій із вивчення активності протимікробних та протигрибкових лікарських засобів шляхом послідовних серійних розведень з використанням рідких та твердих живильних середовищ залежно від роду та виду тест-мікроорганізмів [7]. Для бактеріальних культур брали 1%-ний м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) з рН 7,2. Культури β-гемолітичних стрептококів досліджували з використанням 1%-ного глюкозного МПБ.

Визначення біологічної активності сполук музейних і свіжовиділених штамів патогенних грибів роду *Candida* проводили в рідких середовищах Сабуро при рН 6,8.

Для визначення чутливості використано добові культури бактерій, що виростили на відповідних живильних середовищах при температурі 37°C. Дріжджеподібні гриби роду *Candida* для дослідів брали у дводобовому віці.

Культури бактерій мікрофлори вносили в пробірки титраційних рядів досліджуваних препаратів у дозі 100000 мікробних клітин на 1,0мл живильного середовища. Культуру роду *Candida* вносили в дозі 10000 клітин на 1,0мл відповідно.

Підрахунки результатів проводили через 20-24 год. від початку інкубації. Останнє розведення препарату з відсутністю росту культури приймали

за мінімальну бактериостатичну (МБсК) або фунгістатичну (МФсК) концентрацію. За мінімальну бактерицидну (МБцК) або фунгіцидну (МФцК) концентрації препаратів приймали найменшу концентрацію у розчині, висіви з якого на відповідні тверді живильні середовища через 20-24 години (для грибів 48 год) термостатування ріст мікроорганізмів був відсутній.

Обговорення результатів дослідження

Отримані амонійні солі 4 а-г та 5 - тверді, гігроскопічні речовини, добре розчинні у воді. Їх будова та склад надійно доведені сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

Дослідження бактерицидної активності показало, що у концентраціях 0,97-1000 мкг/мл (табл.) всі досліджувані сполуки пригнічують ріст більшості штамів бактерій. Встановлено, що дезінфікуюча дія препаратів залежить від довжини аліфатичного ланцюга та типу (моно або біс) четвертинних амонійних солей. Зокрема, найвищі показники бактерицидної дії зафіксовані для моночетвертинних амонійних солей 4б,в та 5 із довжиною ланцюга C10-C12. Цікаво, що сполука 5 проявила високу бактерицидну активність проти всього спектру штамів досліджуваних тест-культур. Сполука 6 за бактерицидною активністю наближається до показників тестованих сполук 4б,в.

Таблиця

Вміст L-аргініну, продуктів ПОЛ, МСМ у венозній крові та нітратів у сечі хворих із повторним ішемічним інсультом у гострому періоді (M±m)

Сполуки	S.aureus ATCC-25923		E.coli ATCC-25922		P.aeruginosa ATCC-2523		B.subtilis ATCC-6633	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
4а	0,97	3,9	500	1000	500	1000	500	1000
4б	0,97	3,9	250	500	250	500	250	500
4в	62,5	250	500	>1000	500	>1000	500	>1000
4г	250	500	500	>1000	500	>1000	500	>1000
5	1,95	7,8	500	>1000	250	1000	500	1000
Сполуки	C.albicans ATCC-885-653		S.aureus*		S.pyogenes**		C.albicans*	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
4а	3,9	3,9	0,97-3,9	3,9-7,8	3,9-7,8	7,8-15,6	3,9-7,8	3,9-7,8
4б	1,95	3,9	0,97-1,95	3,9-7,8	1,95-3,9	3,9-7,8	0,97-1,95	1,95-3,9
4в	7,8	15,6	31,25-125,0	62,5-250	62,5-250,0	125,0-500,0	125,0-250,0	250,0-500,0
4г	15,6	15,6	125,0-250,0	250,0-500,0	250,0-500,0	500,0-1000	250,0-500,0	250,0-1000
5	7,8	15,6	1,95-7,8	3,9-31,25	15,6-31,25	31,25-62,5	7,8-15,6	15,6-31,25

* - 10 свіжовиділених штамів

** - 5 свіжовиділених штамів

У цілому, отримані дані свідчать, що найбільшу ефективність досліджувані речовини мають по відношенню до групи грампозитивних бактерій (стрептококів та стафілококів), мінімальна бактеріостатична концентрація для яких коливається в межах 0,24-14,6 мкг/мл. Слід відмітити високу чутливість до дії препаратів антибіотикорезистентних штамів стафілокока.

Висновки

1. Синтезовані на основі амідів цинхонінової кислоти моно- та біс-четвертинні амонійні солі володіють антимікробною активністю проти широкого спектру як музейних так і свіжо виділених штамів бактерій і грибів.

2. Досліджувані речовини в більшій мірі виявляють антисептичну дію по відношенню до тест-культур грампозитивних штамів мікроорганізмів порівняно з грамнегативними.

Перспективи подальших досліджень

Синтезовані моно- та біс-четвертинні амонійні солі, що містять фрагмент цинхонінової кислоти, володіють вираженою бактерицидною активністю, що дає підґрунтя для проведення подальших досліджень цього ряду біологічно активних сполук.

Література. 1. Zefirov N. S. Fragmental Approach in QSPR / N. S. Zefirov, V. A. Palyulin. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. - 2002. - Vol.42, №5. - P. 1112-1122. 2. Андрейчук М.А., Конча В.С. Медичні аспекти проблеми біологічного тероризму // Інфекційні хвороби. - 2002. - №3. - С.5-11. 3. Чердеєв А.Н. Проблема биомедицины на рубеже XXI века // Сб. тр. Биомед. секции РАЕН. - 2000. - Т.69. С.218-225. 4. Биологическая активность амидов цинхониновых кислот / [М. Новиков, А. Михалев, В. Новикова та ін.]. // Фармация. - 2008. - №6. - С. 55 - 56. 5. Новиков М. Синтез амидов 2-гидразиоцинохониновой кислоты и 1,2,4-триазоло4,3-а.хинолин-9-карбоновой кислоты / М. Новиков, А. Михалев, М. Вахрин. // X Молодежная конф. по органической химии: [Тез. докл.]. - 2007. -С. 52. 6. Денисенко В.П., Палий Г.К., Травень Г.А., Невская Т.Л. / Изучение антимикробных

и фармакологических свойств аммониевых солей - производных гекса- и гептаметиленамина // В кн: Антибиотики. - Вып. 2. - Киев. - 1957. - С.156-162. 7. Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Ширококов В.П. та ін. // Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. - К., 2004. - 38 с.

БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ МОНО- И БИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИНХОНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.П.Бурденюк, В.Ф.Мислицкий, В.М. Ходоровский, В.А.Черноус

Резюме. В работе рассмотрены методы синтеза моно- и бис-четвертичных аммонийных солей, содержащих фрагмент цинхониновой кислоты. Проведено исследование бактерицидной активности синтезированных соединений на серии штаммов бактерий и грибов. Изучена зависимость бактерицидной активности от длины углеводородной цепи и типа аммонийной соли. Среди исследованных соединений найдены вещества с высокой бактерицидной активностью.

Ключевые слова: органический синтез, бактерицидная активность, четвертичные аммонийные соли, бицинохониновая кислота.

NEW BACTERICIDAL ACTIVITY OF MONO- AND BIS QUATERNARY DERIVATIVE BICINCHONINIC ACID

I.P. Burdenyuk, V.F. Myslytsky, V.M. Jodorowsky, V.A. Chornous

Abstract. The paper discusses methods for the synthesis of mono- and bis-quaternary ammonium salts containing bicinchoninic acid fragment. A study of the bactericidal activity of the compounds synthesized in a series of strains bacteria and fungi. The dependence of the bactericidal activity of the carbon chain length and type of the ammonium salt. Among the studies found connections substance with a high bactericidal activity.

Key words: organic synthesis, bactericidal activity, quaternary ammonium salts, bicinchoninic acid.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol.15, №1 (55).-P.25-27.

Надійшла до редакції 15.02.2016

Рецензент – доц. О.В. Геруш

© I.P.Бурденюк, В.Ф.Мислицкий, В.М. Ходоровський,

В.О.Черноус, 2016