

УДК 547.233.4.057:615.012

Т.М. Бойчук,

І.П. Бурденюк,

В.Ф. Мислицький,

В.М. Ходоровський,

В.О. Черноус

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

БАКТЕРИЦИДНА ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ БІС-ЧЕТВЕРТИННИХ АМОНІЙНИХ СОЛЕЙ, ЩО МІСТЯТЬ ФРАГМЕНТ ДИМЕДРОЛУ

Ключові слова: органічний синтез, бактерицидна активність, біс-четвертинні амонійні солі.

Резюме. У роботі розглянуто методи синтезу біс-четвертинних амонійних солей, які містять фрагменти лікарського препарату димедролу. Вивчено бактерицидну та протигрибкову активність синтезованих сполук по відношенню до "музейних" та виділених у хворих штамів бактерій і дріжджоподібних грибів. Проаналізовано вплив довжини вуглеводневого ланцюга на величину їх бактерицидної активності. Окремі представники цього класу сполук виявляють високу бактерицидну та протигрибкову активність.

Вступ

Негативним наслідком інтенсивного використання антибіотиків у медичній практиці стало зростання кількості інфекційних захворювань, зумовлених полірезистентними штамми мікроорганізмів [1]. Така небезпечна ситуація може бути вирішена лише створенням нових хімотерапевтичних лікарських засобів з високою бактерицидною і протигрибковою дією [2, 3]. Перспективними у цьому плані є біс-четвертинні амонійні солі (ЧАС), серед яких відомі препарати - етоній та декаметоксин - вже знайшли застосування у сучасній медицині. Ряд публікацій [4, 5], присвяченій цій проблемі, підтверджують доцільність пошуку лікарських нових хімотерапевтичних лікарських засобів серед зазначеного класу сполук. Автори [6, 7] ґрунтовно дослідили залежність біологічної активності від будови молекули ЧАС. Виходячи з результатів досліджень, оптимальними характеристиками бактерицидної та протигрибкової дії володіє молекула, що містить фрагмент естеру хлороцтової кислоти з довжиною вуглецевого ланцюга 9-12 одиниць або ж аліциклічного фрагменту з 6 атомами в циклі та метильними замісниками. Встановлено, що присутність в молекулі ЧАС двох амонійних центрів, як

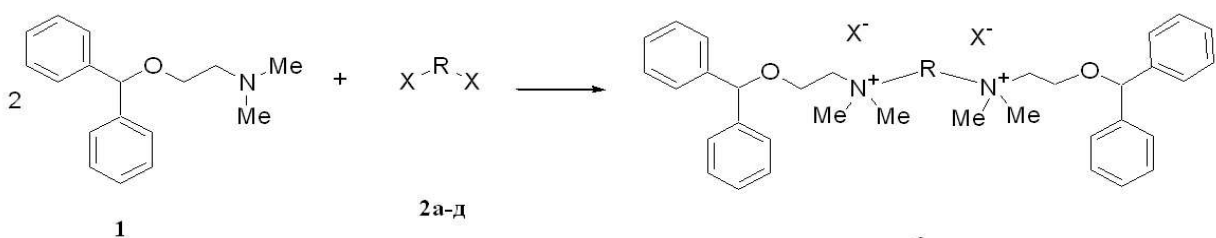
правило, посилює бактерицидну та протигрибкову дію цих сполук. Іншим важливим фактом, встановленим експериментально, є незначний вплив інших фрагментів молекули на величину її біологічної дії, що відкриває широкі можливості для функціоналізації ЧАС фармакофорними фрагментами. Як об'єкт для модифікації нами обрано відомий антигістамінний препарат - димедрол - ефективний блокатор H₁ рецепторів, моно-четвертинні солі якого вже були досліджені нами раніше.

Мета дослідження

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

Матеріал і методи

Синтез цільових амонієвих солей 3 здійснювали алкілуванням димедролу 1 (основа) дигалогеналканами та їх аналогами 2. Вихід ЧАС у 80-85% досягався перемішуванням еквівалентних кількостей реагентів при кімнатній температурі впродовж 24 годин у безводному ацетоні. Кращі показники отримано при використанні як розчинника сухого бензену.



R = C₂H₄, X = Br (a), R = C₅H₁₀, X = Br (б), R = C₁₀H₂₀, X = Br (в), R = CH₂CO₂(CH₂)₁₀O₂CCH₂, X = Cl (г), R = C₂H₄O₂C(CH₂)₈CO₂C₂H₄, X = Br (r).

Первинний мікробіологічний скринінг і вивчення антибактеріальної активності синтезованих сполук (3 а-д) проводили згідно методичних рекомендацій по вивченню активності протимікробних та протигрибкових лікарських засобів методом послідовних серійних розведень із використанням рідких та твердих живильних середовищ в залежності від роду та виду тест-мікроорганізмів [8]. 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 вирости 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 у 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 бактеріостатичну (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 3 а-д - тверді, гігроскопічні речовини, добре розчинні у воді. Їх будова та склад доведені сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

Дослідження бактерицидної та протигрибкової активності показали, що у концентраціях 0,24-500 мкг/мл всі досліджувані сполуки пригнічують ріст більшості штамів бактерій та дріжджеподібних грибів. Порівняно з моно-четвертинними амонійними солями подібної будови, біс-четвертинні аналоги мають дещо нижчу активність, проте володіють ширшим спектром дії. Встановлено, що на величину біологічної активності ЧАС впливає

Протимікробна та протигрибкова активність четвертинних амонійних солей 3 а-з (мкг/мл)

Таблиця

Сполуки	<i>S.aureus</i> ATCC-25923		<i>E.coli</i> ATCC-25922		<i>P.aeruginosa</i> ATCC-2523		<i>B.subtilis</i> ATCC-6633		<i>C.albicans</i> ATCC-885-653		<i>S.aureus</i> *		<i>S.pyogenes</i> **		<i>C.albicans</i> *	
	МБсК	МФсК	МБсК	МФсК	МБсК	МФсК	МБсК	МФсК	МБсК	МФсК	МБсК	МФсК	МБсК	МФсК	МБсК	МФсК
3а	31,25	62,5	250	500	250	500	250	500	125	250	7,8	62,5	15,6	62,5	125	250
3б	0,48	3,9	250	500	250	500	250	500	125	250	1,25	15,6	0,98	2,8	125	250
3в	0,24	1,25	62,5	125	62,5	125	62,5	125	0,24	0,48	0,12	1,25	0,24	1,95	0,48	3,9
3г	0,24	0,97	31,25	62,5	15,6	31,25	62,5	125	0,24	0,48	0,12	1,25	0,48	1,95	0,24	0,48
3д	7,8	15,6	250	500	250	500	250	500	7,8	7,8	3,9	31,25	7,8	125	3,9	15,6

* - 10 свіжовиділених штамів ** - 5 свіжовиділених штамів

довжина аліфатичного радикалу та клас бактерій. Зокрема, найкращі показники бактерицидної дії зафіксовані для моно-четвертинних амонійних солей 3 в та 3 г з довжиною ланцюга C10-12 між амонійними центрами. Найкращі результати отримано для сполуки 3г активність якої становила 0,24-125 мкг/мл. що відповідає порядку бактерицидної та протигрибкової активності препаратів "Етоній" та "Декаметоксин" [9]. Показово, що вказані препарати виявляють активність не лише проти музейних штамів бактерій, але й проти антибіотикорезистентних зразків, виділених у пацієнтів.

В цілому, отримані дані свідчать, що найбільшу ефективність досліджувані речовини мають по відношенню до *S.aureus*, мінімальна бактериостатична концентрація для яких коливається в межах 0,24-62,5 мкг/мл. Слід відмітити, що присутність у молекулі ЧАС фрагменту димедролу відкриває можливість використання даного класу сполук як потенційний протиалергійних та снодійних препаратів.

Висновки

1. Синтезовані на основі димедролу біс-четвертинні амонійні солі володіють вираженою протимікробною та антимикотичною активністю проти широкого спектру як музейних так і свіжовиділених штамів бактерій і грибів.

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

3. Введення в молекулу амонійної солі фрагменту димедролу суттєво не впливає на величину бактерицидної активності сполук.

Перспективи подальших досліджень

Синтезовані біс-четвертинні амонійні солі, що містять фрагмент димедролу, окрім вираженої бактерицидної активності можуть володіти потенційною протиалергійною та снодійною дією, що дає підґрунтя для проведення подальших досліджень цього класу біологічно активних сполук.

Література. 1. Воротей Є. С. Чутливість плівкоутворюючих та неплівкоутворюючих штамів *St. aureus* до антибіотиків та лікувальних препаратів - бактеріофагів / Є. С. Воротей, Л. С. Воронкова, А.І. Вінніков. // Вісник проблем біології та медицини. - 2015. - Вип. 2, т.4 - С. 227-282. 2. Синтез та оцінка бактерицидної активності 4-(4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)-2-оксо-1, 2-дигідро піридин-3-карбонітрилів / [О. У. Мел'ник, В. А. Чорноус, Н. Д. Яковчук та ін.]. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2016. - Т. 4, №52. - С. 57-61. 3. Яковчук Н. Д. Противомикробная активность некоторых производных

тиосемикарбазонов [1 апрел 1 н имидазол 4 ил) тио] укусных кислот / Н. Д. Яковчук, В. А. Чорноус. // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. - 2015. - №5. - С. 88-91. 4. Бактерицидная активность новых моно-та бисчетвертинных похідних цинхонінової кислоти / І. П. Бурденюк, В. Ф. Мислицький, В. М. Ходоровський, В. О. Чорноус. // Клінічна та експериментальна патологія. - 2016. - Вип. 15, №1. - С. 25-27. 5. Бактерицидная та протигрибкова активність нових біс-четвертинних амонієвих солей / І. П. Бурденюк, В. Ф. Мислицький, К. Г. Ташук, В. О. Чорноус. // Клінічна та експериментальна патологія. - 2016. - Вип. 15, №1. - С. 22-24. 6. Бурденюк І. П. Синтез та бактерицидная активність нових типів біс-четвертинних амонієвих солей / І. П. Бурденюк, В. Ф. Мислицький, В. О. Чорноус. // Клінічна та експериментальна патологія. - 2016. - Вип. 15, №1. - С. 18-21. 7. Нові типи моно- та біс-четвертинних амонієвих солей з потенційною бактерицидною активністю / І. П. Бурденюк, В. Ф. Мислицький, В. О. Чорноус, К. Г. Ташук. // Клінічна та експериментальна патологія. - 2015. - №4. - С. 17-21. 8. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів / [Ю. Л. Волянський, Ю. Л. Гриценко, І. С. Гриценко та ін.]. - К, 2004. - 38 с. 9. Денисенко В. П., Палій Г. К., Травень Г. А., Невская Т. Л. / Изучение антимикробных и фармакологических свойств аммониевых солей производных гекса- и гептаметилендиамина // В кн: Антибиотики. - Вып. 2. - Киев. - 1957. - С. 156-162.

БАКТЕРИЦИДНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ БИС-ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ ДИМЕДРОЛА

Т.Н. Бойчук, І.П. Бурденюк, В.Ф. Мислицький, В.М. Ходоровський, В.А. Чорноус

Резюме. В работе рассмотрены методы синтеза бис-четвертинных аммонийных солей, содержащих фрагмент димедрола. 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, бис-четвертинные аммонийные соли.

BACTERICIDAL AND FUNGICIDAL ACTIVITY OF BIS-QUATERNARY AMMONIUM SALTS CONTAINING FRAGMENT OF DIPHENHYDRAMINE

T.N. Boichuk, I.P. Burdeynyuk, V.F. Myslytsky, V.M. Khodorowskiy, V.A. Chornous

Abstract. The paper discusses methods for the synthesis of bis-quaternary ammonium salts containing fragment dimedrol. 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, the bis-quaternary ammonium salts.

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

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol.15, №2 (56).p.1.-P.39-41.

Надійшла до редакції 10.04.2016

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© Т.М. Бойчук, І.П. Бурденюк, В.Ф. Мислицький,

В.М. Ходоровський, В.О. Чорноус, 2016