

мл середовища. Контрольні і дослідні пробірки термостатували при температурі 37° С протягом двох діб, після чого проводили реєстрацію результатів – визначали мінімальні фунгістатичні концентрації препаратів. За мінімальні фунгіцидні концентрації препаратів рахували найбільше їх розведення при висіві з якого на тверде середовище Сабуро через 48 перебування в термостаті ріст тест – мікроорганізмів був відсутній.

У результаті проведених досліджень виявлена різною мірою виражена протигрибкова активність сполук. Високу чутливість проявили досліджувані штами *C. albicans* до дії біс-четвертинних амонієвих похідних галоїдалкілментолових ефірів. Мінімальні фунгістатичні концентрації сполук цього ряду знаходилися в межах 0,91-15,6 мкг/мл, відповідно фунгіцидні концентрації становили 1,95-62,5 мкг/мл.

Двоцетвертинні амонієві сполуки, похідні циклогексанолу проявили в меншій мірі виражену антикандидозну активність. Зупинився ріст і розмноження тест-культур у дозах 31,25-125 мкг/мл. Сполуки фунгіцидно діяли на досліджувані штами *Candida* лише в концентраціях 250-1000 мкг/мл.

Високу стійкість проявили більшість штамів досліджуваних культур *C. albicans* до дії сполук похідних 1-метил-5-(1-феніл-3-арилпіразол-4-іл)-2-оксопірол-4-карбонових кислот.

Спектр антикандидозної дії названих сполук знаходився в межах 125-1000 мкг/мл для мінімальних фунгістатичних та 250 і більше 1000 мкг/мл для мінімальних фунгіцидних концентрацій сполук.

Таким чином, досліджувані синтетичні сполуки, що належать до біс-четвертинних амонієвих сполук, похідних циклогексанолу, галоїдефірів *l*-ментолу та похідних 1-метил-5-(1-феніл-3-арилпіразол-4-іл)-2-оксопірол-4-карбонових кислот, володіють антимікотичними властивостями відносно як музейних так і виділених від хворих штамів дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Найбільш вираженою протикандидозною дією *in vitro* володіють біс-четвертинні амонієві похідні галоїдефірів *l*-ментолу.

Аналіз результатів проведеної роботи свідчить про доцільність подальшого пошуку шляхом направленої хімічної синтезу нових сполук даних класів із метою отримання високоактивних антимікотичних препаратів.

УДК: 616.922.282- 085.28

*І.П. Бурденюк,
О.О. Бліндер,
В.К. Патратій*

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БІСЧЕТВЕРТИННОГО АМОНІЄВОГО ПОХІДНОГО 2- ДИМЕТИЛАМІНО- ЕТИЛОВОГО ЕФІРУ БЕНЗГІДРОЛУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ КАНДИДОЗНО- МУ СЕПСИСІ БІЛИХ МИШЕЙ

Ключові слова: кандидоз експериментальний, амонієві похідні, сепсис

Резистентність патогенної та умовно патогенної мікрофлори до антимікробних препаратів широкого вжитку впливає на результати лікування хворих, тому є актуальною проблемою для всіх країн. У процесі інтенсивної антибіотикотерапії розвиваються «опортуністичні мікози», під якими розуміють як глибокі мікози так і різні клінічні форми кандидозів.

Арсенал антимікробних лікарських засобів, якими володіє сучасна медицина, не задовольняє вимог сьогодення. Широке використання антибіотиків і антимікробних хіміотерапевтичних пре-

паратів із метою лікування різних захворювань з інфекційним компонентом призвело до появи та розповсюдження стійких форм мікроорганізмів, кількість яких тенденційно зростає. Резистентні до дії антисептичних препаратів культури мікроорганізмів володіють підвищеною вірулентністю і важко піддаються лікуванню.

Культури умовно патогенних і патогенних грибів, будучи не чутливими до дії переважної більшості антибіотиків, часто викликають ускладнення при нераціональній антибіотикотерапії.

Тому, останім часом більше уваги звертають на пошуки нових синтетичних лікарських препаратів, що володіють широким спектром дії та високою антимікробною активністю. До таких препаратів слід віднести моно – та бісчетвертинні амонієві сполуки, похідні біологічно активних амінів (зефірон, декамін, етоній, дедітоній, декаметоксин й інші), що знайшли широке застосування в різних областях медицини та ветеринарії.

З метою пошуку нових антимікотичних хіміо-препаратів, синтезовано і досліджено активність та спектр антимікробної дії окремих похідних із групи моно – та бісчетвертинних амонієвих сполук. Висока активність і широкий спектр антибактеріальної та антимікотичної дії виявлено в бісчетвертинної амонієвої солі, похідної 2 – диметиламіноетилового ефіру бензгідролу.

Проведено дослідження лікувальної ефективності препарату на моделі генералізованого кандидозу білих мишей за загально відомим методом. Для створення експериментальної кандидозної інфекції використано свіжовиділений від хворого штаму *C. albicans* типовий за морфологічними та біологічними властивостями для даного виду мікроорганізмів.

Першочергово ефективність антимікробної хіміотерапії в експерименті визначається показниками динаміки звільнення інфікованого організму від збудників інфекційного процесу. З метою в'яснення закономірності очищення організму білих мишей від *C. albicans* у процесі лікування препаратом, проведено досліди по визначенню «бактерійного індексу» селезінки за відомою методикою. Досліди проведені на 72 білих мишах вагою 18-20 грамів з експериментальним кандидозним сепсисом, викликаним внутрішньовенним введенням 48 годинної агарової культури *Candida albicans* у дозі 25 млн. мікробних клітин.

Інфіковані кандидою тварини порівню поділено на три експериментальні групи. Тваринам першої дослідної групи через 12 годин після інфікування протягом 10 діб, 1 раз на добу, підшкірно вводили препарат у дозі 10 мг/кг. Другій дослідній групі інфікованих мишей, 1 раз на добу, протягом 10 діб препарат у дозі 30 мг/кг вводили пероральним методом. Третя контрольна група тварин препарату не отримувала. Через 72 години з часу інфікування білих мишей із кожної експериментальної групи забивали по три тварини і визначали «бактерійний індекс» селезінки.

Отримані результати дають відображення динаміки очищення селезінки тварин дослідних та контрольної груп від збудника експериментального кандидозного сепсису.

Досліджуваний препарат – сполука 2 – диметиламіноетилового ефіру бензгідролу, володіючи хіміотерапевтичною ефективністю *in vivo*, через 2 години від початку його введення пероральним і підшкірним методом у відповідних дозах знижує «бактеріальний індекс» селезінки у 2, а на 10 – ту добу відповідно у 168000 разів порівняно з контролем.

Отже, під впливом досліджуваної сполуки відбувається очищення інфікованих тварин від кандидозної інфекції, тоді як у тварин контрольної групи спостерігається наростаюче обсіменіння селезінки, що свідчить про генералізацію кандидозної інфекції в організмі білих мишей.

Беручи до уваги дані раніше проведених досліджень, що виявили високу антимікробну активність препарату *in vitro* відносно різних родів і видів грампозитивних, грамнегативних бактерій, дерматофітів та грибів роду *Candida*, сполуку похідну 2 – диметиламіноетилового ефіру бензгідролу можна віднести до групи антимікотичних засобів.