УДК 546.18

А.В.Гуменна, С.Є.Дейнека

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ЧЕТВЕРТИННИХ ФОСФОНІЄВИХ СПОЛУК

Кафедра мікробіології та вірусології (зав. – проф. С.Є.Дейнека)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. На моделі локальної стафілококової інфекції досліджено хіміотерапевтичну активність низки нових сполук з групи четвертинних фосфонієвих сполук з гетероциклічними фрагментами. Показано лікувальну ефективність цих сполук, що дозволяє рекомендувати їх для подальших, у т.ч. клінічних досліджень.

Ключові слова: четвертинні фосфонієві сполуки, хіміотерапевтична ефективність, локальна стафілококова інфекція.

Вступ. Незважаючи на широкий спектр засобів протиінфекційної терапії, очевидна нагальна потреба в нових антимікробних препаратах [7]. Поширення інфекційних захворювань зумовлює постійний пошук антибактеріальних препаратів, здатних ефективно гальмувати розвиток збудників цих захворювань [3]. Виявлено нові збудники інфекційних хвороб, проте спектр активності існуючих препаратів ставав недостатнім для боротьби з ними [1]. Формування антибіотикорезистентних форм бактерій вплинуло на ефективність етіотропного лікування [8] – у зв'язку з швидким набуттям мікроорганізмами антибіотикорезистентності запропоновані раніше препарати сьогодні малоефективні [1]. Резистентність до антибіотиків складає реальну загрозу здоров'ю людей і визначає необхідність прискореного пошуку нових антибактеріальних препаратів [6], що належать як до відомих, так і нових класів хімічних сполук [2] і можуть забезпечувати ефективність лікування [2].

Антибіотикорезистентність, з одного боку, і недоліки старих препаратів, пов'язані з обмеженим спектром дії та відсутністю активності стосовно нових чи природностійких видів збудників, незадовільною фармакокінетикою, високою частотою ускладнень і побічних реакцій – з іншого, стимулюють дослідження і створення нових антибіотиків [10] та антисептиків [5], у т.ч. і шляхом спрямованого синтезу з встановленням залежності між структурою і біологічною активністю [6].

Однак таких груп препаратів не так багато, тому важливим є синтез нових хімічних сполук і проведення серед них антимікробного скринінгу [7].

Перспективними щодо ефективності дії є четвертинні фосфонієві сполуки, які належать до катіонних поверхнево-активних речовин [5].

Мета дослідження. Визначити хіміотерапевтичну ефективність низки нових четвертинних фосфонієвих сполук – фосфонієвих сполук з гетероциклічними фрагментами.

Матеріал і методи. Використовувалися фосфонієві сполуки з гетероциклічними фрагментами, які містять піримідиновий цикл (сполуки М-230 і М-448). Повна назва сполуки М-230: 2-(2'тієніл) – 4-метилмеркапто – 6 – (4-хлорфенілмеркапто) піримідин – 5 – іл – трифенілфосфонійперхлорат; а сполуки М-448: 2- феніл – 4 – пропілмеркапто – 6-(піролідин – 1 – іл -) піримідин – 5 – іл – трифенілфосфонійперхлорат.

Експеримент проводився на 10 морських свинках, масою 460-590 г. Усі тварини відповідали четвертому класу чистоти за мікробіологічним, вірусологічним та паразитологічним статусом. Вони знаходилися на стандартному раціоні віварію та в стабільних умовах утримання (температура повітря 18-20^0 С), відносна вологість – 50-60 %, світловий режим 12С:12Т. У роботі з ними керувались ОСТ 42 1-88 «Тварини лабораторні. Технологічний процес» з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. [11].

На зовнішній поверхні стегна, де напередодні вистригали шерсть, симетрично з двох боків шляхом висікання шкіри та фасціально-м'язового шару наносили дві шкірно-м'язові рани площею 180±2,5 мм^2 (всього 20 ран), з дотриманням усіх правил асептики.

У рану вносили 0,1 мл добової агарової культури антибіотикостійкого золотистого стафілокока № 10, який містить в 1 мл 4 млрд. мікробних тіл. Бактеріальну культуру рівномірно розподіляли по всій поверхні рани і шляхом легких обертальних рухів втирали впродовж 1 хвилини в тканину. Рани покривали стерильними марлевими серветками, які фіксували клеєм.

Перед лікуванням із гнійного виділення ран тварин висіяна культура, що відповідала штаму золотистого стафілокока № 10. Посіви брали стерильним тампоном у пробірку з МПБ (після зняття кірочки, що вкривала рану). Далі проводилися висіви із пробірок на чашки Петрі з МПА. Інкубація тривала впродовж 18 – 24 год, при 37^o С.

Лікування ран здійснювали 1 раз на добу. Результати лікування оцінювали за швидкістю загоєння ран, за площею та динамікою зміни мікрофлори ран.

Площу рани вимірювали на 3-й, 6-й, 8-й дні і т.д., до її епітелізації з інтервалом у два дні. Виміри здійснювали таким чином: на рану накла-

© А.В.Гуменна, С.Є.Дейнека

Таблиця 1

Площа ранової поверхні (у мм^2) в процесі лікування

Доба спостереження	1-а група	2-а група	3-я група	4-а група	5-а група
	Площа рани в мм^2				
1-а	180,6±1,9	181,3±1,6	180,4±2,1	182,4±2,5	180,6±2,1
3-я	176,1±1,7	179,0±1,6	179,7±1,8	180,6±2,3	183,3±2,6
6-а	76,6±2,3	80,0±1,2	78,1±1,6	81,2±1,1	178,1±1,8
8-а	58,2±1,8	60,3±1,2	63,6±1,2	65,3±1,7	160,0±1,4
10-а	17,2±1,4	19,8±1,5	18,8±2,0	21,0±1,2	145,3±1,6
12-а	епітелізація	11,2±1,3	епітелізація	13,3±1,6	134,8±1,6
14-а	-	епітелізація	-	епітелізація	128,5±1,5
20-а	-	-	-	-	епітелізація

ли пластинку стерильного прозорого целофану і маркером переносили розміри ран. Целофан наносили на міліметровий папір, за допомогою якого вимірювали площу рани.

Тварини розподілені на п'ять експериментальних груп:

1-а група – дві морські свинки (чотири рани), лікування яких проводилось 1 % маззю сполуки М-230 на вазеліні;

2-а група – дві морські свинки (чотири рани), лікування яких проводилось 1 % маззю сполуки М-448 на вазеліні;

3-я група – дві морські свинки (чотири рани), лікування яких проводилось 1 % етонієвою маззю на вазеліні;

4-а група – дві морські свинки (чотири рани), лікування яких проводилось 1 % декаметоксиновою маззю на вазеліні;

5-а група (контрольні) – дві морські свинки (чотири рани), лікування яких проводилось вазеліном (мазева основа).

Результати дослідження та їх обговорення. На третю добу після інфікування (перший день лікування) рани мали тенденцію до незначного збільшення (180,4 – 182,4 мм^2) порівнянно з вихідною площею (табл. 1). Краї ран гіперемовані, потовщені, різко виражена гіперемія та інфільтрація навколо ран. Рани вкриті кірочкою, під якою спостерігали накопичення гною. У посівах суцільний ріст золотистого стафілококка.

На третій день лікування в дослідних тварин 1-4-ї груп спостерігали тенденцію до зменшення розмірів ран (176,1-180,6 мм^2). Найменша площа ран спостерігалася в 1-й групі тварин. Краї ран гіперемовані, потовщені, спаяні з прилеглими тканинами. Інфільтрація тканин навколо ран виражена. Рани вкриті кірочками, що легко знімаються, після видалення яких спостерігається виділення гнійного характеру.

На шосту добу лікування в дослідних тварин 1-4-ї груп спостерігається зменшення площі ран (76,6-81,2 мм^2). Краї ран потовщені, гіперемовані, спаяні з прилеглими тканинами. Виділення з ран незначне, серозно-гнійного характеру. При посівах спостерігали ріст поодиноких колоній золотистого стафілококка.

На восьму добу лікування краї ран тварин із груп № 1-4 потовщені, спаяні з прилеглими тканинами. Виділення з ран незначні, серозного характеру. Площа ран зменшилася до 58,2-65,3 мм^2. Дно ран вкрите зернистими грануляціями рожевого кольору. Загальний стан тварин добрий, вони активно приймали їжу.

На десяту добу від моменту лікування площа ран становила 17,2-21,0 мм^2. Рани повністю вкриті грануляціями червоного кольору, виділення з ран відсутні. При посівах із ран ріст мікроорганізмів не спостерігається.

На десяту-дванадцяту добу настала повна епітелізація ран у тварин дослідних груп № 1 та 3, а в 2-й та 4-й групах епітелізація ран відбулася на дванадцяту-чотирнадцяту добу. При цьому слід звернути увагу на те, що загоєння ран, які лікувались етонієвою маззю, спостерігалося дещо швидше, ніж декаметоксиновою маззю.

У контрольній групі тварин на третій день лікування спостерігали тенденцію до збільшення площі рани, яка дорівнювала 183,3 мм^2. Краї ран гіперемовані, потовщені, місцями відстають від дна рани, різка гіперемія та інфільтрація навколо ран. Останні вкриті кірочкою, під якою спостерігається накопичення гною. У посівах із ран спостерігається суцільний ріст золотистого стафілококка.

Після видалення гною, м'язи, що формують дно рани, бліді, некротизовані.

На шосту добу лікування загальний стан тварин контрольної групи дещо покращився, вони почали вживати їжу. Площа ран за рахунок рівномірного стягування по всьому колу зменшилася, дорівнювала 178 мм^2. Гіперемія та інфільтрація країв ран зберігається. Під кірочкою в рані багато гною, у посівах – суцільний ріст золотистого стафілококка.

На восьму добу лікування у тварин контрольної групи спостерігалися виділення з ран гнійного характеру, краї ран потовщені, спаяні з при-

Таблиця 2

Терміни повної епітелізації ран (дні)

Групи тварин	Час повної епітелізації ран (дні)	$p_к$	$p_е$	$p_д$
1-а група	11,25±0,55	<0,01	>0,05	<0,05
2-а група	13,25±0,57	<0,05	<0,05	>0,05
3-я група	11,5±0,33	<0,01	-	<0,05
4-а група	13,0±0,47	<0,05	<0,05	-
5-а група	19,25±0,55	-	<0,01	<0,05

Примітки. $p_к$ – ступінь вірогідності щодо контрольної групи тварин (до 5-ї групи); $p_е$ – ступінь вірогідності щодо групи тварин, яких лікували етонієм (до 3-ї групи); $p_д$ – ступінь вірогідності щодо групи тварин, яких лікували декаметоксином (до 4-ї групи)

леглими тканинами. Інфільтрація та гіперемія прилеглих тканин дещо зменшилися. Площа ран зменшилася до 160,0 мм^2. При посівах – суцільний ріст золотистого стафілокока.

На десяту добу лікування загальний стан тварин контрольної групи покращився і не відрізнявся від здорових тварин, їх маса збільшується, але ще не досягає висхідної. Площа ран зменшилась до 145,3 мм^2. Виділення з ран незначні, серозно-гнійного характеру. У посівах із ран – значний ріст золотистого стафілокока.

На дванадцяту добу площа ран зменшилася до 134,8 мм^2. Рани вкриті грануляціями, що продукують незначну кількість серозно-гнійного виділення. У посівах спостерігається незначна кількість золотистого стафілокока.

На чотирнадцяту добу площа ран значно зменшилася, дорівнювала 128,5 мм^2. Рани вкриті грануляціями, виділення з ран відсутні. У посівах – виділення золотистого стафілокока спостерігали в незначній кількості і лише з однієї рани.

Динаміка загоєння ран спостерігалась і надалі до повної їх епітелізації на вісімнадцяту-двадцяту добу лікування (табл. 2).

Як видно з даних, наведених у табл. 2, у тварин 1-ї групи час повної епітелізації становив 11,25±0,55 дня і вірогідно ($p<0,01$) відрізнявся від часу епітелізації ран у тварин контрольної групи (19,25±0,55 дня). Час повної епітелізації у тварин 2-ї групи становив 13,25±0,57 дня і вірогідно ($p<0,05$) відрізнявся від часу епітелізації тварин контрольної групи. Водночас час повної епітелізації ран, лікування яких проводили 1 % маззю сполуки М-230, вірогідно ($p<0,05$) менший ніж при їх лікуванні декаметоксином (13,0±0,47 дня) та подібним до часу повної епітелізації ран, лікування яких проводили 1 % етонієвою маззю (11,5±0,33). Час повної епітелізації ран при лікуванні сполукою М-448 однаковий, як і при лікуванні декаметоксином (табл. 2).

Висновок

Проведене лікування ран, експериментально викликаних стафілококовою інфекцією в морських свинок, підтвердило хіміотерапевтичну ефективність фосфонієвих сполук М-230 і М-448, які проявили активність вищу чи таку, як препарати порівняння – етоній та декаметоксин.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати зумовлюють доцільність подальших експериментальних досліджень фосфонієвих сполук, які могли б стати основою для створення антимікробних препаратів, придатних для профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології.

Література

1. Дементеева С.Ю. История открытия антибиотиков / С.Ю.Дементеева // Клин. антибиотикотерапия. – 2005. – № 1. – С. 39-40.
2. Нетяженко В.З. Подолання резистентності мікроорганізмів до антибіотиків – прямий шлях до раціональної антибіотикотерапії / В.З.Нетяженко // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2001. – № 3 (16). – С. 64-70.
3. Коробов В.П. Изменение антибиотикочувствительности стафилококков в условиях реализации эффекта пептидного антибактериального фактора / В.П.Коробов, А.В.Титова, Л.М.Лемкина // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 2. – С. 11-15.
4. Палий Г.К. Ефективність застосування катіонних детергентів для місцевого лікування гнійних ран / Г.К.Палій, М.Д.Желіба, В.П.Ковальчук // Вісн. Вінницьк. держ. мед. ун-ту. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 337-339.
5. Палий Г.К. Микробиологическая характеристика антисептиков / Г.К.Палий, Гесми Шуаеб Бен Мохамед Салах, А.А.Чеснокова [та ін.] // Вісн. Вінницьк. держ. мед. ун-ту. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 332-333.
6. Фомина И.П. Проблема антибиотикотерапии тяжелых инфекций, вызываемых полирезистентными граммположительными микроорганизмами. Тейкопланин (Таргоцид®): сравнительная оценка антимикробной активности, клиническое значение / И.П.Фомина // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 8. – С. 18-22.
7. Шевелева Н.Е. Методологические аспекты микробиологического скрининга новых химических соединений / Н.Е.Шевелева // Эксперим. і клін. мед. – 2000. – № 1. – С. 48-50.

8. Barbosa T.M. Antibiotic use and resistance: what lies beneath! / T.M.Barbosa, S.B.Levy // APUA Newsletter. – 2001. – V. 19, № 1. – P. 1-3.
9. File T.M. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin / T.M.File, B.Schlemmer, J.Garau // J. Antimicrob. Chemother. – 2001. – V. 48. – P. 67-74.
10. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity / M.J.Rybak, B.J.Abate, S.L.Kang [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43. – P. 1549-1555.
11. European Convention for the protection of vertebrale animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg [18 March, 1986]: Coucil of Europe, 1986. – 51 p.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ ФОСФОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.В.Гуменная, С.Е.Дейнека

Резюме. На модели локальной стафилококковой инфекции проведено исследование химиотерапевтической активности ряда новых веществ с группы четвертичных фосфониевых соединений с гетероцикличными фрагментами. Подтверждена лечебная эффективность этих веществ, что позволило рекомендовать их для подальших, в т.ч. клинических исследований.

Ключевые слова: четвертичные фосфониевые соединения, химиотерапевтическая эффективность, локальная стафилококковая инфекция.

CHEMOTHERAPEUTIC PROPERTIES OF NEW QUATERNARY PHOSPHONIUM COMPOUNDS

A.V.Humenna, S.Ye.Deineka

Abstract. The chemotherapeutic activity of a series of new compounds from a group of phosphonium compounds with heterocyclic fragments has been studied on a model of local staphylococcal infection. The therapeutic efficacy of the compounds has been demonstrated, enabling to recommend them for the further studies, including clinical ones.

Key words: quaternary phosphonium compounds, chemotherapeutical efficacy, local staphylococcal infection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.І.Власик

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P.93-96

Надійшла до редакції 21.10.2008 року

УДК 615.276:547.857.4

І.В.Кіреєв

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДУ 7-АЛКІЛ-8-АЛКІЛАМІНО-3-МЕТИЛКСАНТИНІВ

Кафедра фармакотерапії (зав. – проф. Б.А.Самура)
Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Резюме. Проведені дослідження впливу 29 сполук у ряду похідних 7-алкіл-8-алкіламіно-3-метилксантинів на перебіг експериментального запального процесу. Виявлена сполука 17 (7-β-феноксіетил-8-метилфурил-аміно-3-метилксантин), яка має виражену протизапальну дію та зменшує розвиток експериментального набряку лапки в щурів на 52,3 %. Сполука 17 відібрана для подальшого дослідження її специфічної активності та безпечності. Таким чином, 7-алкіл-8-алкіламіно-3-метилксантини є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу і дослідження протизапальної активності з метою створення на їх основі нових фармакологічних речовин, які мають протизапальні властивості.

Ключові слова: 7-алкіл-8-алкіламіно-3-метилксантини, протизапальна активність.

Вступ. Одним із найбільших досягнень медицини кінця XX століття стала розшифровка механізмів дії нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Фундаментальний механізм дії НПЗП пов'язаний з інгібіцією синтезу циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, попередника простагландинів (ПГ). Накопичення ПГ корелює з розвитком інтенсивності гіпералгезії. Проте ПГ не є медіаторами болю, вони лише підвищують поріг больової чутливості ноцицепторів до різних стимулів [3]. Простагландини активують підтип С-ноцицепторів (слабкомієлінізовані З-волокна) – «сплячі» ноцицептори, які активуються тільки

© І.В.Кіреєв