

УДК 547.233.4.057:615.012

І.П.Бурденюк,

В.Ф. Мислицький,

В.О. Черноус,

К.Г. Тащук

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

НОВІ ТИПИ МОНО- ТА БІСЧЕТВЕРТИННИХ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ ІЗ ПОТЕНЦІЙНОЮ БАКТЕРИЦИДНОЮ АКТИВНІСТЮ

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

Резюме. У роботі розглянуто методи синтезу моно- та біс-четвертинних амонійних солей, які містять фрагменти дикаїну. Здійснено дослідження бактерицидної активності синтезованих сполук на серії "музейних" та виділених у хворих поширених штамів бактерій. Проведено аналіз залежності їх бактерицидної активності від довжини вуглеводневого ланцюга та типу амонійної солі. У ряді досліджуваних препаратів виявлено сполуки з високою бактерицидною активністю.

Вступ

Проблема боротьби з антибіотикорезистентними патогенними та умовно патогенними штамми мікроорганізмів, число яких постійно збільшується є актуальною проблемою сьогодення. Незважаючи на постійно зростаючий асортимент хіміотерапевтичних засобів, отриманих у результаті їх спрямованого синтезу, останнім часом спостерігається значне зростання кількості інфекційних захворювань, викликане полірезистентними до дії сучасних антисептичних лікарських засобів (антибіотики, антисептичні хіміопрепарати, імунні сироватки, вакцини, тощо) штамми патогенних мікроорганізмів [1]. У зв'язку з цим проблема пошуку нових бактерицидних, протигрибкових і противірусних препаратів є актуальним завданням сучасної медицини та ветеринарії [2].

Сполуки, що мають виражену антимікробну та противірусну активність відносяться до різноманітних класів органічних сполук: тіосемикарбазидів, синтетичних нуклеозидів, похідних бензотіазолу, циклічних амінів, альдегідів, тощо [3]. За даними ряду авторів [4, 5] такі сполуки є досить перспективними об'єктами дослідження. Велика кількість сполук цього ряду володіють окрім протимікробної ще й широким спектром антивірусної та дії [6, 7]. Проте важливим чинником, який обмежує використання цих сполук як антисептичних препаратів є їх розчинність у воді та фізрозчинах. Лише у випадку здатності до розчинення у воді біологічно активні речовини мають можливість проникати в цитоплазматичний простір мікроорганізмів, а отже і ефективно впливати на біохімічні процеси. Саме від вирішення проблеми розчинності досліджуваних

речовин у фізрозчинах залежить застосування цих сполук як хіміопрепаратів [8, 9].

Четвертинні амонійні солі завдяки своїм специфічним властивостям - дифільній природі молекул та високій бактерицидній активності - постійно привертають до себе увагу дослідників. Розпочаті ще в 60-х роках минулого століття на кафедрі хімії Чернівецького медичного інституту дослідження по вивченню властивостей четвертинних амонійних солей, результатом яких стало отримання відомого препарату "Етоній" продовжуються і сьогодні [10]. Особливості будови цього класу сполук дозволяють вводити в їх молекули широкий спектр фізіологічно активних речовин, які поряд з бактерицидною дією, можуть виявляти і інші види біологічної активності.

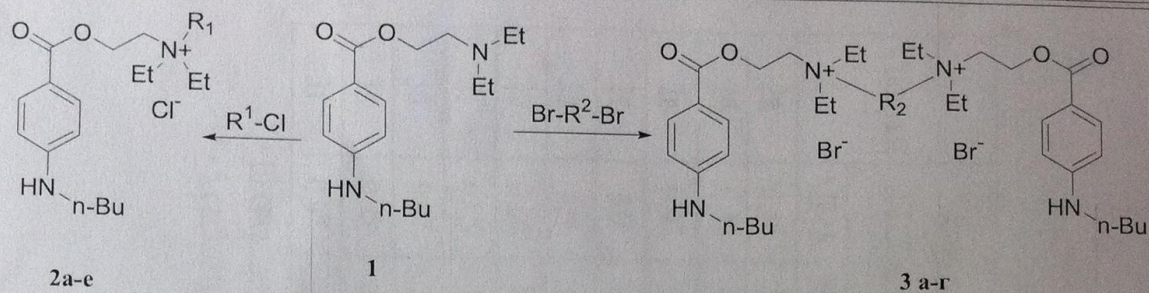
Мета дослідження

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

Матеріал і методи

Синтез цільових амонієвих солей здійснювали за відомою методикою - алкілуванням дикаїну 1 (основа) моно- та ди-галогеналканами. Встановлено, що реакція успішно завершується через 24 години при змішуванні еквівалентних кількостей реагентів у безводному ацетоні.

Первинний мікробіологічний скринінг і вивчення антибактеріальної активності синтезованих сполук (2 а-е) та (3 а-г) проводили згідно методичних рекомендацій по вивченню активності протимікробних та протигрибкових лікарських засобів методом послідовних серійних розведень з використанням рідких та твердих живильних



R1 = C₈H₁₈ (а), C₉H₁₉ (б), C₁₀H₂₁ (в), C₁₂H₂₅ (г), C₁₅H₃₇ (д), L-ментил (е);
 R2 = (CH₂)₂ (а), (CH₂)₅ (б), (CH₂)₁₀ (в), CH₂COO(CH₂)₂OOCCH₂ (г).

середовищ у залежності від роду та виду тест-мікроорганізмів [11]. Для бактеріальних культур брали 1%-й м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) із рН 7,2. Культури β-гемолітичних стрептококів досліджували з використанням 1%-го 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 1,0 мл живильного середовища. Культуру роду *Candida* вносили в дозі 10000 клітин на 1,0 мл 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 в 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 2 а-г та 3 а-е - тверді, гігроскопічні речовини, добре розчинні у воді. Їх будова та склад надійно доведені сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

Дослідження бактерицидної активності показало, що в концентраціях 0,97-1000 мкг/мл всі досліджувані сполуки пригнічують ріст більшості штамів бактерій. Встановлено, що дезінфікуюча дія препаратів залежить від довжини аліфатичного ланцюга та типу (моно або біс) четвер-

тинних амонійних солей. Зокрема, найвищі показники бактерицидної дії зафіксовані для моно-четвертинних амонійних солей 2а,б та 2е з довжиною ланцюга С8-С12 та ментолового замісника відповідно. Показово, що сполука 2а проявила високу бактерицидну активність проти всього спектру штамів досліджуваних тест-культур. Сполука 2е за бактерицидною активністю наближається до показників тестованих сполук 2а,б.

У випадку біс-четвертинних амонійних солей найбільшу ефективність мали сполуки з довжиною ланцюга 10 атомів Карбону (3в, г). Водні розчини сполуки 3в інгібували ріст і розмноження всіх взятих для експерименту мікроорганізмів.

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 дикаїну 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.

3. Введення в молекулу амонійної солі інтактного (нейтрального) в антисептичному відношенні анестетика - дикаїну приводить до посилення антимікробної та протигрибкової активності

Перспективи подальших досліджень

Синтезовані моно- та біс-четвертинні амонійні солі, що містять фрагмент анестетика дикаїну, окрім вираженої бактерицидної активності воло-

Таблиця

Протимікробна активність моно- (2 а-е) та біс-четвертинних (3 а-г) солей

Сполуки	<i>S. aureus</i> АТСС-25923		<i>E. coli</i> АТСС-25922		<i>P. aeruginosa</i> АТСС-2523		<i>B. subtilis</i> АТСС-6633		<i>C. albicans</i> АТСС-885-653		<i>S. aureus</i> ^{††}		<i>S. pyogenes</i> ^{†††}		<i>C. albicans</i> ^{††}	
	МБСК	МВІК	МБСК	МВІК	МБСК	МВІК	МБСК	МВІК	МБСК	МВІК	МБСК	МВІК	МБСК	МВІК	МБСК	МВІК
2а	0,48	1,95	125	250	500	1000	31,5	62,5	3,9	3,9	0,97	1,95	0,97	1,95	0,97	1,95
2б	0,48	0,97	62,5	250	250	500	15,5	31,5	3,9	7,8	3,9	7,8	3,9	7,8	0,97	1,95
2в	0,97	1,95	500	1000	500	1000	31,5	62,5	7,8	7,8	0,24	0,48	0,24	0,48	1,95	3,9
2г	3,9	7,8	500	1000	500	1000	125	250	7,8	7,8	0,48	1,97	0,24	0,48	1,95	3,9
2д	3,9	15,5	500	1000	500	1000	500	1000	250	500	3,9	15,6	3,9	15,6	3,9	7,8
2е	0,24	0,48	62,5	250	250	500	31,5	62,5	1,95	3,9	0,48	1,97	0,48	1,97	125	250
3а	62,5	125	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000	15,5	31,5	15,5	31,5	125	250
3б	0,97	7,8	500	1000	500	1000	250	500	500	1000	1,95	3,9	1,95	3,9	250	500
3в	0,48	0,97	125	250	125	250	3,4	7,7	3,9	7,8	1,95	3,9	3,9	15,5	0,97	1,95
3г	0,97	3,9	500	1000	500	1000	3,9	15,5	1,95	3,9	1,95	3,9	1,95	3,9	1,95	3,9

* - 10 свіжовиділених штамів

** - 5 свіжовиділених штамів

діють потенційною знеболюючою дією, що дає підґрунтя для проведення подальших досліджень цього ряду біологічно активних сполук.

Література. 1. Андрейчук М.А., Конча В.С. Медичні аспекти проблеми біологічного тероризму // Інфекційні хвороби. - 2002. - №3. - С.5-11. 2. Чередеев А.Н. Проблема біомедицини на рубежі XXI века // Сб. тр. Біомед. секції РАЕН. - 2000. - Т.69. С.218-225. 3. Feitz V., Robert D., Vansover A., Stematsky T., Riggs J.L. Inhibition of human immunodeficiency virus N-methylisatin-beta-4';4'-diallylthiasemicarbazone and N-allylisatin-beta-4';4'-diallylthiasemicarbazone. - 1994. - Vol.24. - N4. - P.305-314. 4. Smee A.F., Sidwell R.W. A review of compounds exhibiting antiorthoroxvirus activity in animal models // Antiviral Res. - 2003. - Vol. 57. - N1-2. - P.41-52. 5. Жунгиєту Г.И. Рехтер М.А. Изатин и его производные. - Кишинев: Житница. - 1977. - 220с. 6. Neyts J., Clereg E.A. Therapy and short-term prophylaxis of poxvirus infections: historical background and perspective // Antiviral Res. - 2003. - Vol.57. - N1-2. - P.25-33. 7. Заїка Л.А., Болсунова О.І., Потопольський А.І. Противірусні, протипухлинні та імуномодуючі властивості лікувального препарату Изотіазон: Монографія. - К.: Колообіг. - 2010. 212с. 8. Фосфометильні похідні динітроанілінів / О.Л. Чуйко, Ю.В. Короткий, В.О. Боднар // Журн. органічної та фарм. хімії. - 2015. - Т. 13. - Вип. 2 (50). - С.57-63. 9. Определение чувствительности микробных клеток к сульфаниламидных препаратов методом электролитического анализа // О.И. Гулай, В.А. Бунин, А.С. Ларионова // Антибиотики и химиотерапия. - 2015. - Т.60. - №3-4. - С.14-19. 10. 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. 11. Волянський Ю.Л., Грищенко І.С., Ширококов В.П. та ін. // Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. - К., 2004. - 38 с.

НОВЫЕ ТИПЫ МОНО- И БИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ БАКТЕРИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

И.П.Бурденюк, В.Ф. Мыслицкий, В.А.Черноус,
К.Г.Ташук

Резюме. В работе рассмотрены методы синтеза моно- и бис-четвертичных аммонийных солей, содержащих фрагмент дикаина. 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.

NEW TYPES OF MONO- AND BISQUATERNARY AMMONIA SALTS WITH POTENTIAL BACTERICIDAL ACTIVITY

I.P.Burdeniuk, V.F.Myslytsky, V.O.Chornous, K.G.Tashchuk

Abstract. The paper discusses methods for the synthesis of mono- and bis-quaternary ammonium salts containing fragment dikain. 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.

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

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №4 (54) - P.17-20.

Надійшла до редакції 2.12.2015

Рецензент – проф. І.І.Заморський

© І.П.Бурденюк, В.Ф. Мыслицкий, В.О.Черноус,

К.Г.Ташук, 2015