

УДК 547.233.4.057:615.012

І.П. Бурденюк,

В.Ф. Мислицький,

В.О. Черноус

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

Ключові слова: органічний синтез, бактерицидна активність, четвертинні амонійні солі.**СИНТЕЗ ТА БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ТИПІВ БІС-ЧЕТВЕРТИННИХ АМОНІЙНИХ СОЛЕЙ****Резюме.** У роботі розглянуто методи синтезу біс-четвертинних амонійних солей, з неполярними аліциклічними вуглецевими ланцюгами. Досліджено бактерицидну активність синтезованих сполук проти найбільш поширених штамів бактерій. У ряді досліджуваних препаратів виявлено сполуки з високою антисептичною дією.**Вступ**

Біс-четвертинні амонійні солі є відомими синтетичними сполуками з прогнозованою антисептичною дією. Деякі з них (Етоній, Декаметоксин) широко використовуються у сучасній медичній практиці як ефективні антибактеріальні препарати у вигляді мазей, розчинів, паст, тощо [1, 2]. Більш детальне вивчення властивостей цих сполук показало, що їх бактерицидна дія пов'язана із здатністю руйнувати мембрану клітини [3, 4]. Встановлено, що на величину бактерицидної дії цього класу антисептиків суттєво впливає відстань між амонійними центрами та типом неполярного радикала в молекулі. Модифікація структури цього радикала може суттєво посилити їх біологічну активність [5]. Зважаючи на те, що в медичній практиці все частіше виникає потреба в бактерицидних препаратах, ефективних проти антибіотикорезистентних штамів бактерій [6-8] обраний напрямок дослідження є актуальним і може при-

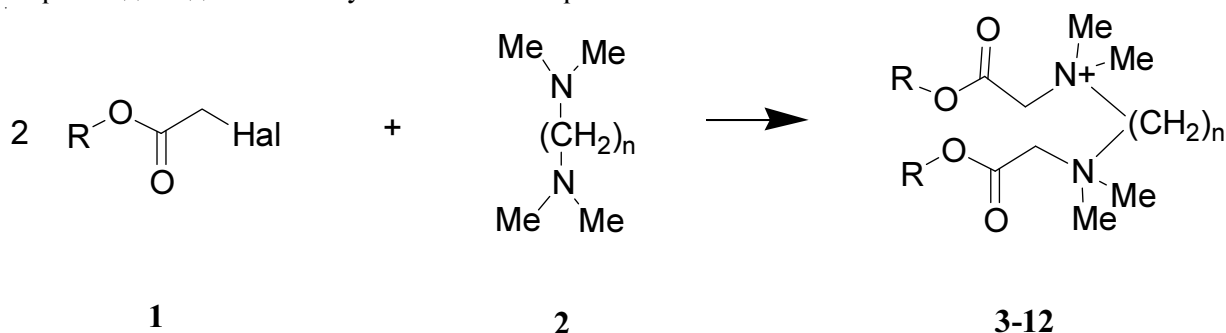
вести до отримання препаратів з високою бактерицидною дією.

Мета дослідження

Здійснити синтез нових типів біс-четвертинних амонійних солей, що містять аліциклічні фрагменти і дослідити їх бактерицидну та протигрибкову активність.

Матеріал і методи

Синтез цільових амонієвих солей 3-12 здійснювали за відомою методикою - алкілуванням естерами галогеноцтових кислот 1 N,N'-тетраметиламінів 2. Цільові продукти утворюються з виходами 80-90% при 24-годинному перемішуванні еквівалентних кількостей реагентів у безводному бензині. Отримані кристалічні осадки фільтрували, промивали бензином, ефіром і сушили в ексікаторі над пентаоксидом фосфору.



3, R = 4-MeC₆H₁₀, n=2, Hal = Br; **4**, R = 3,3,5-(Me)₃C₆H₈, n=2, Hal = Br; **5**, R = 4-MeC₆H₁₀, n=6, Hal = Br; **6**, R = 4-MeC₆H₁₀, n=6, Hal = Cl; **7**, R = 3,3,5-(Me)₃C₆H₈, n=6, Hal = Br; **8**, R = 3,3,5-(Me)₃C₆H₈, n=6, Hal = Cl; **9**, R = C₆H₁₁, n=10, Hal = Cl; **10**, R = 4-MeC₆H₁₀, n=10, Hal = Br; **11**, R = 3,3,5-(Me)₃C₆H₈, n=10, Hal = Br; **12**, R = 3,3,5-(Me)₃C₆H₈, n=10, Hal = Cl;

Таблиця

Протипікробна активність біс-четвертинних солей 3-12 (в мкг/мл)

Спо- лугки	S.aureus АТСС-25923		E.coli АТСС-25922		P.aeruginosa АТСС-2523		B.subtilis АТСС-6633		S.albicans АТСС-885- 653		S.aureus*		S.purogenes**		S.albicans*	
	МБСК	МВЦК	МБСК К	МВЦК	МБСК	МВЦК	МБСК	МВЦК	МБСК	МВЦК	МБСК	МВЦК	МБСК	МВЦК	МБСК	МВЦК
3	500,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	>1000,0	500,0	>1000,0	500,0	1000,0	31,25- 62,5	62,5- 250,0	3,9- 15,6	7,8- 31,25	125,0- 250,0	500,0
4	7,8	15,6	31,25	62,5	500,0	1000,0	250,0	500,0	250,0	500,0	3,9- 15,6	7,8- 62,5	1,95- 7,8	3,9- 15,6	125,0- 250,0	250,0- 500,0
5	250,0	500,0	1000,0	>1000,0	1000,0	1000,0	500,0	>1000,0	500,0	1000,0	62,5- 125,0	125,0- 500,0	125,0- 500,0	125,0- 1000,0	31,25- 62,5	62,5- 125,0
6	500,0	1000,0	500,0	1000,0	1000,0	1000,0	500,0	>1000,0	500,0	1000,0	125,0- 250,0	250,0- 500,0	31,25- 62,5	62,5- 125,0	62,5- 250,0	500,0
7	3,9	7,8	31,25	62,5	500,0	1000,0	500,0	>1000,0	125,0	250,0	0,97- 3,9	1,95- 7,8	0,97- 1,95	3,9- 7,8	31,25- 62,5	31,25- 125,0
8	3,9	7,8	15,6	31,25	250,0	500,0	500,0	1000,0	125,0	250,0	0,97- 7,8	1,95- 15,6	0,97- 1,95	1,95- 3,9	1,95- 62,5	31,25- 125,0
9	15,6	31,25	62,5	125,0	500,0	>1000,0	500,0	1000,0	250,0	500,0	7,8- 15,6	15,6- 31,25	3,9- 15,6	7,8- 31,25	62,5- 125,0	62,5- 250,0
10	1,95	3,9	62,5	125,0	250,0	500,0	250,0	500,0> 1000,0	62,5	125,0	0,97- 3,9	1,95- 7,8	0,97- 3,9	1,95- 7,8	15,6- 31,25	15,6- 62,5
11	1,95	3,9	3,9	7,8	250,0	500,0	125,0	250,0	31,25	62,5	0,24- 0,97	0,48- 3,96	0,48- 1,95	0,96- 3,9	7,8- 15,6	7,8- 31,25
12	0,06	0,49	1,95	3,9	250,0	500,0	125,0	250,0	31,25	62,5	0,06- 0,24	0,49- 0,97	0,24- 0,97	0,48- 1,95	3,9- 7,8	7,8- 15,6

* - 10 свіжовиділених штамів; ** - 5 свіжовиділених штамів

МБСК (МФСК) – мінімальна бактеріостатична (фунгістатична) концентрація препарату;

МВЦК (МФЦК) – мінімальна бактеріцидна (фунгіцидна) концентрація препарату.

Первинний мікробіологічний скринінг і вивчення антибактеріальної активності синтезованих сполук 3-12 проводили відповідно до методичних рекомендацій із вивчення активності протимікробних та протигрибкових лікарських засобів шляхом послідовних серійних розведень із використанням рідких та твердих живильних середовищ в залежності від роду та виду тест-мікроорганізмів [9]. Для бактеріальних культур брали 1%-й м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) з 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. Дріжджоподібні 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 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

Синтезовані амонійні солі 3-12 - білі кристалічні речовини, гігроскопічні, розчинні в воді і погано розчинні у органічних розчинниках. Їх будова та склад надійно доведені сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

Дослідження бактерицидної активності показало, що в концентраціях 0,06-1000 мкг/мл всі досліджувані сполуки пригнічують ріст більшості штамів бактерій. Встановлено, що на дезінфікуючу активність препаратів впливає тип аліциклічного замісника в естерному фрагменті та відстань між четвертинними нітрогенами в солі. Зокрема, найвищі показники бактерицидної дії зафіксовані для сполуки 12 в якій відстань становить 10 вуглецевих одиниць а естерний фрагмент містить залишок гомоментолу і відповідають

діапазону концентрацій 0,06-250 мкг/мл в залежності від типу бактерії. Цікаво, що заміна аніону хлору на бром знижує активність синтезованих сполук вдвічі практично для всіх досліджуваних штамів бактерій. Заміна ж фрагменту гомоментолу на 4-метилциклогексанол знижує бактерицидну дію в 5-10 разів. При зменшенні відстані між четвертинними амонійними центрами закономірно зменшується і бактерицидна активність синтезованих сполук. Біс-четвертинні амонійні солі з аніоном броду виявляли меншу активність порівняно з солями аніоном у яких був хлор.

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 0,06-14,6 мкг/мл. Слід відмітити високу чутливість до дії препаратів антибіотикорезистентних штамів стафілокока. Найбільш стійкими проти дії досліджуваних сполук виявились штами *P.aeruginosa* ATCC-2523

Висновки

1. Синтезовані на основі естерів галогеноцтових кислот та тетраметилдіамінів біс-четвертинні амонійні солі володіють антимікробною активністю проти широкого спектра 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.

Перспективи подальших досліджень

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

Література. 1. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2002. - 540 с. 2. Компендиум 2001/2002 - Лекарственные препараты: довідкове видання / Под ред.: В.Н.Коваленко, А.П. Викторова. К.: Моріон, 2001. - 1536 с. 3. Видаль практик - 5-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: АстраФармСервис, 2004. - 768 с. 4. Денисенко В.П., Палий Г.К., Травень Г.А., Невская Т.Л. / Изучение антимикробных и фармакологических свойств аммониевых солей - производных гекса- и гептаметилендиамин // В кн: Антибиотики. - Вып. 2. - Киев. - 1957. - С.156-162. 5. 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. 6. Андрейчук М.А., Конча В.С. Медичні аспекти проблеми біологічного тероризму // Інфекційні хвороби. - 2002. - №3. - С.5-11. 7. Чередуев А.Н. Проблема биомедицины на рубеже XXI века // Сб. тр. Биомед. секции РАЕН. - 2000. - Т.69. С.218-225. 8. 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. 9.

Волянський Ю.Л., Гриценко І.С., Ширококов В.П. та ін. // Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. - К., 2004. - 38 с.

**СИНТЕЗ И БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ
НОВЫХ ТИПОВ БИС-ЧЕТВЕРТИЧНЫХ
АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ**

И.П. Бурденюк, В.Ф. Мыслицкий, В.А. Черноус

Резюме. В работе рассмотрены методы синтеза бис-четвертичных аммонийных солей, содержащих фрагмент циклических спиртов. 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.

**SYNTHESIS AND BAKTERIAL POTENTIAL NEW
TYPES BIS- QUATERNARY AMMONIA SALTS**

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

Abstract. The paper discusses methods for the synthesis bis-quaternary ammonium salts containing alicyclic alcohols 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.

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

Clin. and experim. pathol.- 2016.- Vol.15, №1 (55).-P.18-21.

Надійшла до редакції 18.02.2016

Рецензент – проф.О.В. Геруш

© І.П. Бурденюк, В.Ф. Мислицький, В.О. Черноус, 2016