

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 ЧЕТВЕРТИННИХ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ - ПОХІДНИХ ДИМЕДРОЛУ

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

Резюме. У роботі розглянуто методи синтезу четвертинних амонійних солей, які містять фрагменти лікарського препарату димедролу. Здійснено дослідження бактерицидної активності синтезованих сполук на серії "музейних" та виділених у хворих штамів бактерій і дріжджоподібних грибів. Проведено аналіз залежності їх бактерицидної активності від довжини вуглеводневого ланцюга. В ряду досліджуваних препаратів виявлено сполуки з високою бактерицидною та протигрибковою активностями.

Вступ

Збільшення кількості інфекційних захворювань, викликане полірезистентними до дії антисептичних засобів, які використовуються у медицині, патогенними та умовно патогенними штамми мікроорганізмів стимулює пошук нових хімотерапевтичних препаратів з високою активністю та низькою токсичністю [1-3]. Найбільшу зацікавленість у дослідників викликає група четвертинних амонійних солей (ЧАС), окремі представники якої (етоній, декаметоксин), знайшли застосування у сучасній медичній практиці. У серії публікацій [4-6], присвяченій цьому питанню, авторами детально вивчено вплив будови молекули ЧАС на величину їх біологічної активності. Зокрема [7] встановлено, що за умови присутності у складі ЧАС фрагменту естеру хлороцтової кислоти з довжиною вуглецевого ланцюга 9-12 одиниць або ж аліциклічного фрагменту з 6 атомами в циклі та метильними замісниками вказана структура, як правило виявляє високу бактерицидну та протигрибкову дію, величина якої практично не залежить від характеру інших замісників. Це відкриває широкі можливості для функціоналізації ЧАС із прогно-

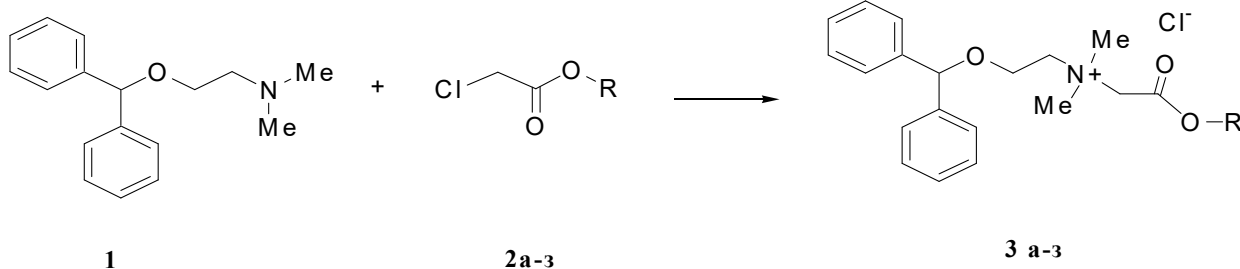
зованою антисептичною активністю фармакофорними фрагментами, що виявляють інші види біологічної дії. Як об'єкт для модифікації нами обрано відомий антигістамінний препарат - димедрол - ефективний блокатор H₁ рецепторів. Наявність в молекулі цієї сполуки третинного аліфатичного аміну дозволяє використовувати його як аміно компоненту в реакції алкілування.

Мета дослідження

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

Матеріал і методи

Синтез цільових амонієвих солей 3 здійснювали алкілуванням димедролу 1 (основа) естерами хлороцтової кислоти 2. Для завершення реакції необхідне перемішування еквівалентних кількостей реагентів при кімнатній температурі впродовж 24 годин у безводному ацетоні. Дещо кращі показники отримано при використанні як розчинника сухого бензену. У цьому випадку вихід цільових ЧАС становлять 90-95%.



R = C6H13 (а), C7H15 (б), C8H17(в), C9H19(г), C10H21(д), C12H25(е), C16H33(є), C18H37(ж), L-ментил(з).

Первинний мікробіологічний скринінг і вивчення антибактеріальної активності синтезованих сполук (3 а-з) проводили згідно методичних рекомендацій по вивченню активності протимікробних та протигрибкових лікарських засобів методом послідовних серійних розведень з 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 - 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 1,0 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. Бактеріостатичну активність (БсА), фунгістатичну активність (ФсА), бактерицидну активність (БцА) та фунгіцидну активність (ФцА) досліджуваних сполук визначали як величину, обернену до відповідних значень МБсК, МФсК, МБцК та МФцК відповідно

Обговорення результатів дослідження

Отримані амонійні солі 3 а-з - 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 0,06-500 мкг/мл всі досліджувані сполуки пригнічують ріст

Таблиця

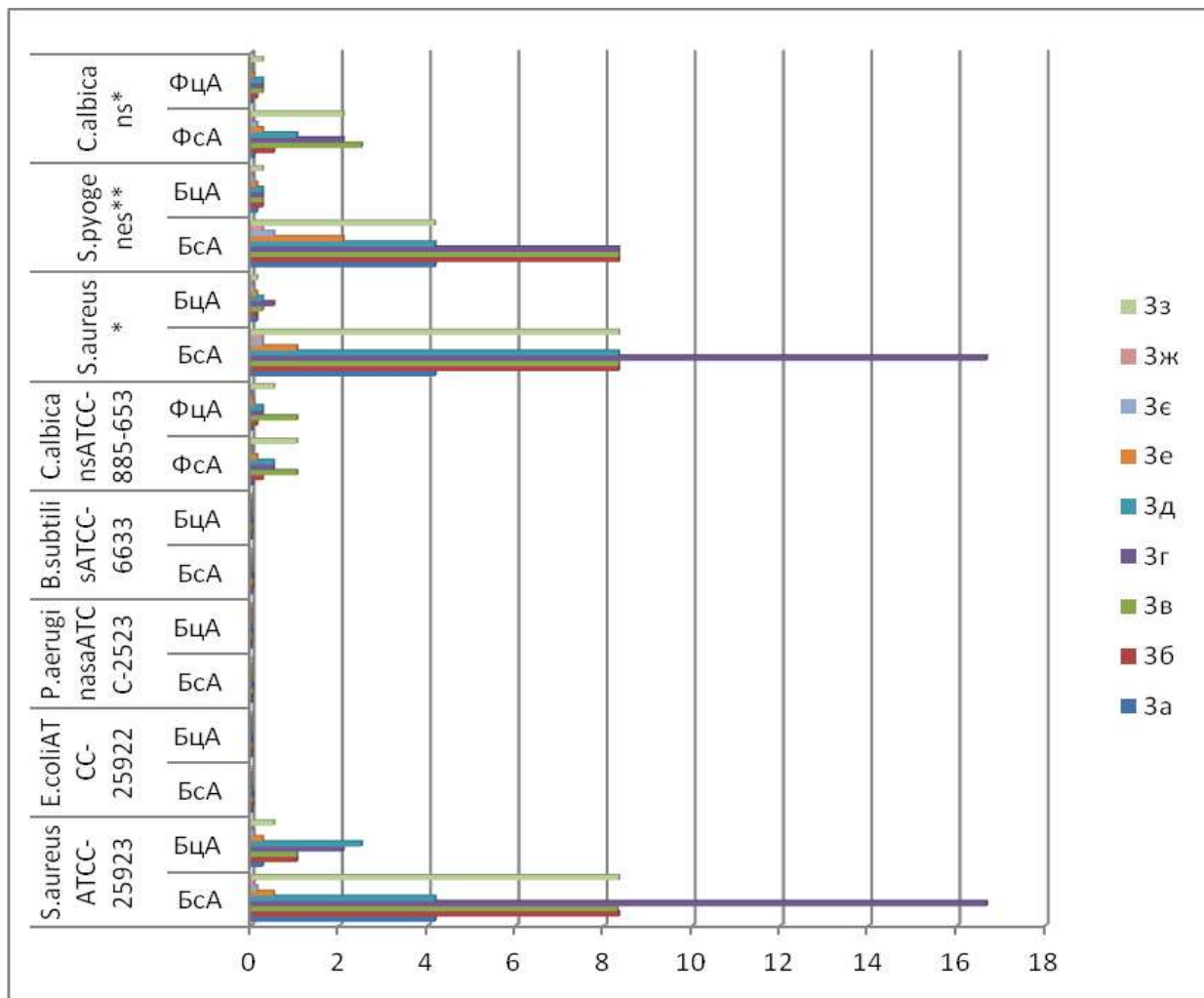
Протимікробна та протигрибкова активність четвертинних амонійних солей 3 а-з (мкг/мл)

Сполуки	S.aureus ATCC-25923		E.coli ATCC-25922		P.aeruginosa ATCC-2523		B.subtilis ATCC-6633		C.albicans ATCC-885-653		S.aureus*		S.pyogenes**		C.albicans*	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
3а	0,24	3,9	62,5	125	125	250	125	250	31,25	62,5	0,24	7,8	0,24	3,9	15,6	62,5
3б	0,12	0,97	31,25	62,5	62,5	250	31,25	62,5	3,9	7,8	0,12	7,8	0,12	3,9	1,95	7,8
3в	0,12	0,97	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	0,97	1,82	0,12	3,9	0,12	3,9	0,48	3,9
3г	0,06	0,48	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	0,97	3,9	0,06	1,95	0,12	3,9	0,48	3,9
3д	0,24	1,97	62,5	125	125	250	125	250	1,97	3,9	0,12	3,9	0,24	3,9	0,97	3,9
3е	1,97	3,9	250	500	62,5	250	250	500	7,8	15,6	0,97	7,8	0,48	7,8	3,9	15,6
3є	7,8	15,6	250	500	125	250	250	500	62,5	62,5	3,9	15,6	1,95	15,6	7,8	62,5
3ж	15,6	62,5	250	500	125	250	250	500	125	250	3,9	31,25	3,9	31,25	31,25	125
3з	0,12	1,95	62,5	125	62,5	125	125	250	0,97	1,95	0,12	7,8	0,24	3,9	0,48	3,9

* - 10 свіжовиділених штамів ** - 5 свіжовиділених штамів

більшості штамів бактерій та дріжджеподібних грибів. Встановлено, що на величину біологічної активності ЧАС впливає довжина аліфатичного радикалу та клас бактерій. Зокрема, найкращі показники бактерицидної дії зафіксовані для моночетвертинних амонійних солей 3 б,г,д,з з дов-

жиною ланцюга C7-C9 або залишку ментолу. Найкращі результати отримано для сполуки 3г з довжиною вуглецевого ланцюга у 9 атомів Карбону, активність якої становила 16,667 відносних одиниць, що відповідає порядку бактерицидної та протигрибкової активності препаратів "Етоній" та



Діаграма. Протимікробна та протигрибкова активність четвертинних амонійних солей 3 а-з (відносні одиниці)

"Декаметоксин" (100-0,1 відносних одиниць) [9]. Показово, що вказані препарати виявляють активність не лише проти музейних штамів бактерій, але й проти антибіотикорезистентних зразків, виділених у пацієнтів.

У цілому, отримані дані свідчать, що найбільшу ефективність досліджувані речовини мають по відношенню до *S.aureus*, мінімальна бактеріостатична концентрація для яких коливається в межах 0,06-3,9 мкг/мл. Слід відмітити, що присутність у молекулі ЧАС фрагменту димедролу дистанціює ці сполуки як потенційні протиалергійні та снодійні препарати.

Висновки

1. Синтезовані на основі димедролу четвертинні амонійні солі володіють вираженою протимікробною та антимікотичною 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 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-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-1, 2-дигідро піридин-3-карбонітрилів / [О. У. Mel'nyk, V. A. Chornous, N. D. Yakovychuk та ін.]. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2016. - Т. 4, №52. - С. 57-61. 3. Яковичук Н. Д. Протимікробна активність некоторых производных тиосемикарбазонов [1 арил 1 н имидазол 4 ил] тио] уксусных кислот / Н. Д. Яковичук, В. А. Чорноус. // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. - 2015. - №5. - С. 88-91. 4. Бактерицидна активність нових моно- та біс-четвертинних 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. Бактерицидна та протигрибкова активність нових біс-четвертинних амонієвих солей / І. П. Бурденюк, В. Ф. Мислицький, К. Г. Ташук, В. О. Черноус. // Клінічна та експериментальна патологія. - 2016. - Вип. 15, №1. - С. 22-24. 6. Бурденюк І. П. Синтез та бактерицидна активність нових типів біс-четвертинних амонійних солей / І. П. Бурденюк, В. Ф. Мислицький, В. О. Черноус. // 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. Черноус, 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., 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.

БАКТЕРИЦИДНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ - ПРОИЗВОДНЫХ ДИМЕДРОЛА

Т.Н. Бойчук, И.П. Бурденюк, В.Ф. Мислицький, В.М. Ходоровський, В.А. Черноус

Резюме. В работе рассмотрены методы синтеза четвертичных 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, четвертичные аммонийные соли.

BACTERICIDAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF QUATERNARY AMMONIUM SALTS - A DERIVATIVE 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 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, 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.35-38.

Надійшла до редакції 12.05.2016

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© Т.М. Бойчук, І.П. Бурденюк, В.Ф. Мислицький, В.М. Ходоровський, В.О. Черноус, 2016