

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Волянская Н.П., Гриценко И.С.

Национальный фармацевтический университет Украины г. Харьков
Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова АМН Украины, г. Харьков

Уже более ста лет известны в качестве противомикробных средств гидроксилсодержащие ароматические соединения, с гидроксильной группой у бензольного ядра. С развитием каменноугольной промышленности указанными ряд веществ под общим названием "фенолы" стал особенно легко доступным, количество его производных сейчас составляет несколько тысяч и продолжает интенсивно увеличиваться. В литературе весьма широко представлены сведения о направлениях и методах синтеза соединений группы фенола, их биологической активности и использовании в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве и промышленности [1,2,3,4,5].

Учитывая направление наших исследований последних лет, представилось необходимым обобщить имеющиеся данные литературы о противомикробной активности, фармакологическом действии и токсичности производных фенола, алкилфенолов, арилалкилэфиров фенола, галогензамещенных феноксиуксусных и карбоновых кислот, других одно- и многоатомных его производных.

В зависимости от концентрации фенолы могут проявлять бактериостатический или бактерицидный эффект, большинство из них активны в отношении микробов кокковой и кишечной групп, микобактерий туберкулеза, грибов [6,7,8]. Одним из характерных свойств производных фенола является их слабо кислотный характер, хорошая растворимость в жирах и незначительная - в воде. Поэтому оптимальными дезинфекционными системами, приготовленными на основе фенолов, многие годы использовались мыльные или масляные их растворы и эмульсии. Крезол и крезил-крезолы (т.н. "нейтральные масла"), сапокарбол, креолин и другие низшие гомологи фенола оказались весьма активными в отношении гноеродных кокков, энтеробактерий, грибов, некоторых вирусов, риккетсий и микоплазм [9].

Обобщая сведения литературы о взаимосвязи структуры одноатомных фенолов и их биологической активности, прежде всего следует отметить повышение противомикробного действия с удлинением алкильной цепи. Алкилфенолы, содержащие неразветвленную цепь, значительно более активны в сравнении с изомерными соединениями, содержащими вторичные и третичные группировки. В то же время, антибактериальное и противогрибковое их действие мало зависит от положения алкильных заместителей в бензольном кольце; введение в молекулу фенола галогенов обычно сопровождается повышением активности как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [10,11,12].

Неоднозначно различными авторами оценивается противомикробная активность многоатомных фенолов. Резорцин, пирокатехин, гидрохинон и другие двухатомные фенолы характеризуются невысокими фенольными коэффициентами (например, резорцин - $C_6H_4(OH)_2$ - в 3 раза слабее фенола). Введение в молекулу двухатомных фенолов алкильных заместителей значительно повышает ингибирующее действие их в отношении микробов кокковой и кишечной групп (например, фенольный коэффициент Н-гексилрезорцина - $C_6H_3(OH)_2C_6H_{13}$ - равен 147, Н-гептилрезорцина - $C_6H_3(OH)_2C_7H_{15}$ - равен 350 и т.д.) [1].

В отличие от алкильных гомологов двухатомных фенолов, у моноэфиров резорцина с одной свободной гидроксигруппой и изомерных им алкилрезорцинов с двумя свободными гидроксигруппами активность примерно одинакова. Указанное позволило обосновать вывод, что для обеспечения противомикробной активности фенольных соединений вполне достаточно наличие в молекуле одного гидроксила [13].

У известных трехатомных производных фенола - пирогаллола, флороглюцина, 1,2,4-тригидроксибензола и их гомологов заметных противомикробных свойств исследователями

пока не обнаружено [14].

Противомикробным действием обладают фенолы, содержащие в своей структуре два фенольных радикала (бисфенолы), и некоторые их производные. Установлено существенное влияние взаимного расположения гидроксигрупп на биологическую активность бисфенолов, причем галогенирование этих соединений заметно усиливает ее. Так, дихлорпроизводные бисфенолов оказались более активными в отношении грамположительных бактерий, в то время как гексахлорпроизводные большую активность проявили в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Дихлорофен, тетрахлорофен и гексахлорофен хорошо известны как бактерио- и фунгистатические средства, что позволило широко их использовать в качестве действующих начал в составах широкого ассортимента лекарственных и косметических препаратов. Среди большого разнообразия типов фенолов несколько обособленно находятся пространственно-затрудненные (экранированные) фенолы, например, 2,6-диалкилфенолы и их многочисленные производные. Будучи эффективными ингибиторами свободно-радикальных комплексов, они широко используются в промышленности для предохранения пищевых продуктов (жиров в первую очередь) от окисления, стабилизации моторного топлива, каучука и полимерных материалов [15,16]. Имеются единичные указания и на их биологическую активность [17]. Кислоты ряда пространственно-затрудненных фенолов обладают жаропонижающими и анальгетическими свойствами, установлено их защитное действие при проникающей радиации и опухолевом процессе [18,19]. В качестве противомикробных препаратов в нашей стране фенолы указанной группы не изучались, хотя сведения зарубежных авторов свидетельствуют о возможности конструирования на их основе противомикробных и противоопухолевых средств [20,21]. Важным свойством многих производных фенола, определяющим их принадлежность к дезинфектантам, является достаточно выраженное противомикробное действие в присутствии органических веществ. Интересны работы, показывающие принципиальную возможность усиливать бактерицидные свойства фенолов. Так, сочетание некоторых фенолпроизводных соединений с гексаметилентетрамином и другими анионноактивными детергентами позволило значительно повысить их губительное влияние в отношении микробов кишечной и кокковой групп, а также дерматофитов [22]. Известно о противогельминтной активности производных фенола [23] и инсектицидном их действии. В качестве лекарственных препаратов фенольные соединения используются в терапевтической, хирургической и нейрохирургической клиниках, в ортопедии и травматологии, онкологии и др. [24,25].

Механизму противомикробного действия производных фенола, аналогичных по структуре алкилфенолам и галогензамещенным его гомологам, посвящены лишь единичные исследования, касающиеся преимущественно влияния препаратов на окислительно-восстановительные процессы [26,27]. Не отражен в литературе характер воздействия соединений этой группы на синтез крупных клеточных компонентов, белков и нуклеиновых кислот в первую очередь; недостаточно сведений о влиянии фенолов на энергетический обмен в микробных клетках и другие процессы метаболизма.

Токсикологические исследования фенола и его многочисленных производных большей частью проведены для токсико-гигиенической характеристики [28,29]. В эксперименте показано резорбтивное действие и определена острая токсичность С-метафеноксифенолов [30], N-метааминофенолов, пропил-, диметилфенолов и их изомеров, 2,4,6-трис (диметиламинометил) фенолов и 2,4,5-хлорфенолов; охарактеризованы фенолы как токсические метаболиты бенз[а]пирена, в ряде случаев проявляющие канцерогенное действие. Острая токсичность низших фенолов, нитро- и динитрофенолов исследована Маняшиным Ю.А. [31], Блиновой Э.А. и соавт. [32], Янковым К.Г. [33], Болоковой Л.Н. [34], Буркацкой Е.И. [35], Уждавини Э.Р. и соавт. [29].

Следует отметить, что в литературе недостаточно полно представлена токсикологическая характеристика производных фенола, сходных по строению с вышеуказанными химическими соединениями, скрининг которых на наличие противомикробной активности проводится нами в последние пять лет.

Закljučая краткий обзор отмечаем, что широкий спектр противомикробного действия, низкая субстантивность в отношении белков, жиров и частиц грязи, моющие и обезжиривающие свойства, продолжительность остаточного действия на различных поверхностях в сово-

купности с дешевизной получения и доступностью полупродуктов обуславливают интенсивное использование фенолов и многочисленных дезинфекционных систем на их основе в медицине и в народном хозяйстве. В то же время ряд отрицательных качеств фенола - отсутствие губительного действия на споры микробов, сравнительно высокая его токсичность, резкий и стойкий запах, слабая растворимость в воде и быстрое окисление на воздухе в определенной мере препятствуют использованию препарата и его низших гомологов в практике антисептики и дезинфекции. Поэтому представляется перспективным поиск новых, более эффективных, менее токсичных и приемлемых по физико-химической характеристике медицинских средств. Подтверждением этому является создание 1-хлор-Р-нафтола, одного из наиболее активных противотуберкулезных препаратов, разработка полифенолов с антиоксидантными свойствами, синтез активных гексаметиленимминиевых производных 2,5-дигалоидтиофенолов и диметиламинометилпроизводных фенолов и сс-нафтолов. В дальнейшем систематическом изучении нуждается также механизм влияния синтетических фенолов на микробную клетку.

Список литературы

1. Вашков В.И. Средства и методы стерилизации, применяемые в медицине. - М.: Медицина. - 1973. - 468 с.
2. Уждавини Э.Д., Астафьева И.К., Мамаева А.А. Острая токсичность низших фенолов / Гигиена труда и проф. заболевания. - 1974. - № 26. - С. 58-59.
3. Gale E.F. The Chemical Activities of Bacteria. - London, 1947.
4. Reddish G.F., Kimpton C.H. Antiseptics, Disinfectants, Fungicides and Sterilisation. - London. - 1954. - 420 p.
5. Finsh W.E. Disinfectants. - Their Value and Usage. - 1958. - P. 177.
6. Гольдберг Л.И. Изыскание эффективных дезинфицирующих средств из отходов коксохимического производства Магнитогорского металлургического комбината / Актуальные вопросы практического здравоохранения в Магнитогорске. - Челябинск, 1974. - С. 213-216.
7. Geissman T.A. Биогенез фенолов растительного происхождения / Биогенез природных соединений. - М.: Мир, 1965. - С. 482-529.
8. Harborn J.V. Биохимия фенольных соединений. - М.: Мир, 1968. - 160 с.
9. Lintrup J., Hyltoft-Pererson P., Knudtson J., Nessen N.L. Metabolic studies in man with mycophenolic acid (NSC-129185), a new antitumor agent. - Cancer, 1972. - V.56. - P. 229 - 235.
10. Панышева М.И. Патогенность стафилококков и их чувствительность к 2,4-динитрофенолу / Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1968. - № 3. - С. 93 - 94.
11. Месхи А.Б., Джохадзе Д.И. Некоторые особенности действия простых фенолов на жизнедеятельность различных систем / Физиология растений. - 1973. - В. 6. - Т. 20. - С. 1253 - 1256.
12. Chalmers L. Domestic and industrial chemical specialities. - London, 1966
13. Каменков Н.А., Вашков В.И., Дорофеева М.А. Комплексные соединения гексаметилентетрамина с фенолами и их бактерицидные свойства / Труды Центр. научно-исследов. дезинфекц. Института. - В. 20. - М. - 1969. - С. 57-61.
14. Стасенкова К.П., Шумская Н.И., Гринберг А.Е. Некоторые закономерности биологического действия производных бисфенола-А в зависимости от химической структуры / Гигиена труда и профзаболеваний. - 1973. - № 6. - С. 30 - 33.
15. Лошков Б.В., Пучков Н.Г., Энгмен Б.Л. Основы применения нефтепродуктов / Ростовтехиздат. - 1959. - 312 с.
16. Эмануэль Н.М., Лясковская Ю.Н. Торможение процессов окисления жиров / Пищепром. - 1961
17. Запрометов М.Н. Биосинтез фенольных соединений и его регуляция / Успехи современной биологии. - 1971. - Т. 72. - В. 2. - С. 219-252

18. Фридлянд М.Б. Образование и выделение фенола у животных с перевитыми опухолями / Вопросы мед. химии. - 1973. - № 19. - В.2.-С. 115-116.
19. Knutzon S., Nissen N.J. Clinical trial with mycophenolocacid a new antitumor agent. - Cancer Chem. Rept., 1972. - V. 56. - N 2. - P. 1. - P. 221.
20. Domagk G. Chemotherapy of cancer by ethyleneimino quinones: its foundations and problems. - Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1958. - V. 68. - N 3. -P. 1197-1204.
21. Kunio A., Masahiko S.A. Synthesis of mycophenolic acid B-D-glucoronide and its antitumor activity. - J. Antibiotic. - 1970. - V. 23. -N8. -P. 408-413.
22. Коротков В.В. К вопросу о бактерицидном действии некоторых фенолпроизводных соединений в сочетании с аминоктивными детергентами / Гигиена, физиология и эпидемиология на ж/д транспорте. Сб. науч. трудов. - № 40. - М. - 1972. - С. 33 - 37.
23. Бехли А.Ф., Брауде М.Б., Кошелева Л.И. 2,6 - ди-(2-окси-5-хлорбензил)-4-хлорфенол - вещество, обладающее антигельминтным действием. / ХФЖ. - 1970. - Т.4. - № 3. - С. 32 -35.
24. Михайловский В.С. Лечение болей субарахноидальными инъекциями фенола. Болевые синдромы / Киевский НИИ нейрохирургии. - Киев. - 1965. - С. 105 - 110.
25. Васин Н.Я. О методике и результатах феноловых блокад гассерова узла при различных формах лицевых болей / Вопросы нейрохирургии. - 1973. - № 2. - С. 16-22.
26. Ратникова Л.А., Ягужинский Л.С, Скулачев В.П. Торможение транспорта электронов в дыхательной цепи фенолами с низкой константой диссоциации / Биохимия. - 1971. - Т. 36. - В.2. - С. 376-379.
27. Кабиев О.К., Бамуханов СБ. Природные фенолы – перспективный класс противоопухолевых и радиопотенцирующих соединений. - М.: Медицина, 1975.-220 с.
28. Жолдакова З.И. Характеристика адаптивных процессов при интоксикации фенольными соединениями. Научные основы современных методов гигиены нормирования химии веществ в окружающей среде / Материалы Всесоюзной конференции 21-22 октября 1970 г. - М., 1971. - С. 146 - 148.
29. Уждавини Э.Д., Астафьева И.К., Мамаева А.А. Острая токсичность низших фенолов / Гигиена труда и проф. заболевания. - 1974. - № 26. -С. 58-59.
30. Маняшин Ю.А. Некоторые данные о токсичности хлорированных эфиров фенолов / Гигиена труда и проф.заболеваний. - 1964. - № 10. -С. 52-58
31. Маняшин Ю.А. Материалы к токсикологии фенолов: автореф.дис.канд.мед.наук. - Ангарск, 1968. - 20 с.
32. Блинова Э.А., Велдре И.А., Янес Х.Я. Токсикология сланцевых смол и фенолов. - Таллин: Валгус, 1974. - 160 с.
33. Янков К.Г. Нитрофенолы в химикотоксикологическом отношении: Автореф.канд.фарм.наук. -М., 1968. - 18 с.
34. Болокова Л.Н. Влияние острого отравления нафталином, фенолом и пиридином на обмен аммиака в головном мозгу белых крыс: Автореф. дис. канд. мед. наук- Донецк, 1970. - 20 с..
35. Буркацкая Е.Н. Токсикология динитрофенольных пестицидов и профилактика интоксикаций при работе с ними: Автореф. дисс.канд.мед.наук. - Киев, 1974. - 20 с.

УДК 579.882.11:616

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Волянская Н.П., Гриценко И.С

Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова
Харьков

АМН Украины, г.

Приведен обзор биологической активности противомикробного действия и фармакологических свойств производных фенола. Определена перспектива поиска в ряду фенолов эффективных и малотоксичных противомикробных соединений.

Ключевые слова: фенол, противомикробная активность, токсичность.

UDC 579.882.11:616

ANTIMICROBIC ACTIVITY AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF PHENOLIC SUBSTANCES

Volyanskaya N.P., Gritsenko I.S.

Mechnikov Institute of microbiology and immunology, Kharkov

The review of a biological potency of antimicrobial action and pharmacological properties of phenol's derivatives is resulted. The prospect of search in series of phenol's derivatives effectiveness and nontoxic antimicrobial substances is certain.

Keywords: Phenolum, antimicrobial activity, toxicity.