

УДК 615.28:6169-984-68:616.7100:5

**ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ,
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И
ТОКСИЧНОСТЬ ПРОСТРАНСТВЕННО-РАЗ-
ВЕТВЛЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛА**

Руденко Л.М., Волков А.А.*

**Полтавская областная санитарно-эпидемиологиче-
ская станция МОЗ Украины
Житомирский областной онкологический диспансер***

Уже более ста лет известны в качестве проти-
вомикробных средств гидроксилсодержащие арома-
тические соединения, гидроксильная группа кото-
рых замещает водород бензольного ядра. С развити-
ем каменноугольной промышленности указанный
ряд веществ под общим названием "фенолы" стал
особенно легко доступным, количество его произ-
водных сейчас составляет несколько тысяч и про-
должает интенсивно увеличиваться. в литературе
весьма широко представлены сведения о направле-
ниях и методах синтеза соединений фенольной груп-
пы, их биологической активности и использовании в
медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве и про-
мышленности [1-5].

Учитывая задачи нашего дальнейшего иссле-
дования, представилось необходимым обобщить
имеющиеся данные литературы о противомикробной
активности, фармакологическом действии и токсич-
ности фенолов, близких по структуре алкилфенолам,
арилалкилэфирам фенолов, галогензамещенным фе-
ноксикислотам и карбоновым кислотам, другим
одно- и многоатомным производным фенола, под-
вергнутым изучению в настоящей работе.

В зависимости от концентрации фенолы могут
проявлять бактериостатический или бактерицидный
эффект, большинство из них активны в отношении
микробов кокковой и кишечной групп, микобактер-
ий туберкулеза, грибов [6-8]. Одним из характер-
ных свойств производных фенола является их слабо
кислотный характер, хорошая растворимость в жи-
рах и незначительная - в воде. Поэтому оптимальны-
ми дезинфекционными системами, приготовленны-
ми на основе фенолов, многие годы являлись мыль-
ные или масляные их растворы, а также эмульсии.
Крезол и крезил-крезолы (т.н. "нейтральные масла"),
сапокарбол, креолин и другие низшие гомологи фе-
нола оказались весьма активными в отношении гно-
еродных кокков, энтеробактерий, грибов, некоторых
вирусов, риккетсий [9-10].

Обобщая сведения литературы о взаимосвязи
структуры одноатомных фенолов и их биологиче-
ской активности, прежде всего следует отметить по-
вышение степени противомикробного действия с
удлинением алкильной цепи. Алкилфенолы, содер-
жащие неразветвленную цепь, более активны в срав-
нении с изомерными соединениями, содержащими
вторичные и третичные группировки. В то же время,
антибактериальная и противогрибковая активность
мало зависят от положения алкильных заместителей
в бензольном кольце, введение в молекулу фенола
галогенов обычно сопровождается повышением ак-
тивности как в отношении грамположительных, так

и грамотрицательных микроорганизмов [11].

Неоднозначно различными авторами оценива-
ется противомикробная активность многоатомных
фенолов. Резорцин, пирокатехин, гидрохинон и дру-
гие двухгидроксильные соединения характеризуются
невысокими фенольными коэффициентами (напри-
мер, резорцин - $C_6H_4(OH)_2$ - в 3 раза слабее фенола,
введение в молекулу двухатомных фенолов углерода
значительно повышает ингибирующее действие их в
отношении микробов кокковой и кишечной групп
(например, фенольный коэффициент гексилрезорцина
- $C_6H_3(OH)_2C_6H_3$ - равен 147; гептилрезорцина -
 $C_6H_3(OH)_2C_7H_{15}$ - равен 350 и т.д.) [12].

Существенно различно антимикробное дей-
ствие алкильных гомологов двухатомных фенолов, в
то время как у моноэфиров резорцина с одной сво-
бодной оксигруппой и изомерных им замещенных в
ядре алкилрезорцинов с двумя свободными оксигруп-
пами активность примерно одинакова. Указанное
позволило обосновать вывод, что для обеспечения
противомикробной активности фенольных соедине-
ний вполне достаточно наличие в молекуле одного
гидроксильного [13].

У известных трехатомных производных фенола
- пирогаллола, флороглюцина, 1, 2, 4-триоксифенола
и их гомологов заметных бактерицидных свойств ис-
следователями не обнаружено [14].

Противомикробным действием обладают би-
сфенолы, содержащие в своей структуре два феноль-
ных радикала, а также некоторые их производные
[15]. Установлено существенное влияние взаимного
расположения оксигрупп на биологическую актив-
ность бисфенолов, причем галогенирование этих со-
единений заметно ее усиливает. Так, дихлорпроиз-
водные бисфенолов оказались более активными в от-
ношении грамположительных бактерий, в то время
как гексахлорпроизводные оказались весьма эффек-
тивными в отношении грамотрицательных микроор-
ганизмов.

Дихлорофен, тетрахлофен и гексахлорофен
хорошо известны как бактерио-и фунгистатические
средства, они широко используются в качестве дей-
ствующих начал в составах широкого ассортимента
фармацевтических, медицинских и косметических
препаратов.

Среди большого разнообразия типов фенолов
несколько обособленную группу составляют про-
странственно-затрудненные (экранированные) фе-
нолы, т.е. 2,6-диалкилфенолы и их многочисленные
аналоги. Будучи эффективными ингибиторами сво-
бодно-радикальных комплексов [16], они широко
используются в промышленности для предохранения
пищевых продуктов (жиров в первую очередь от
окисления [17], стабилизации моторного топлива,
каучука и полимерных материалов [18]). Имеются
единичные указания и на их биологическую актив-
ность. Кислоты ряда пространственно-затрудненных
фенолов оказались активными в качестве жаропони-
жающих и анальгетических средств, установлено их
защитное действие при проникающей радиации и
опухолевых процессах [19,20]. В качестве проти-
вомикробных препаратов в нашей стране фенолы ука-
занной группы фактически не изучались, хотя сведе-

ния зарубежных авторов свидетельствуют о возможности конструирования на их основе противомикробных и противоопухолевых средств [21, 22]

Важным свойством многих производных фенола, определяющим их принадлежность к дезинфектантам, является выраженное противомикробное действие в присутствии органических веществ. Интересны работы, показывающие принципиальную возможность усиливать бактерицидность фенолов. Так, сочетание некоторых фенолпроизводных соединений с гексаметилентетрамином и другими анионоактивными детергентами позволило значительно повысить их губительное влияние в отношении микробов кишечной и кокковой групп, а также дерматофитов [23].

Известно противогельминтное действие производных фенола и инсектицидная активность [24]. В качестве лекарственных препаратов

фенольные соединения используются в терапевтической, хирургической и нейрохирургической клиниках, в ортопедии и травматологии, онкологии и др. [25-27].

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 [28]. 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. В эксперименте показано резорбтивное действие и определена острая токсичность метафеноксифенолов, метааминофенолов диметилфенолов, их 2,4,6-трис (диметиламинометил) изомеров и 2,4,5-хлорфенолов [30-32]; охарактеризованы фенолы как токсические метаболиты, в ряде случаев проявляющие канцерогенное действие. Острая токсичность низших фенолов, нитро- и динитрофенолов исследована Маняшиным Ю.А. [34], Блиновой Э.А. и соавт [38], Янковым К.Г. [36], Волоковой Л.Н. [37], Буркацкой Е.И. [38]. Все же следует признать, что в литературе недостаточно полно пока представлена токсикологическая характеристика производных фенола, сходных по строению с препаратами группы, которую предстоит исследовать.

Заключая статью следует отметить, что широкий спектр противомикробной активности, низкая субстантивность в отношении белков, жиров и частиц грязи, моющие и обезжиривающие свойства, продолжительность остаточного действия на различных поверхностях в совокупности с дешевизной получения и доступностью обуславливают интенсивное использование фенолов и многочисленных дезинфекционных систем на их основе в медицине и 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 его и низших гомологов в практике дезинфекции. Поэтому представляется перспективным поиск новых, более эффективных, менее токсичных и приемлемых по физико-химической характеристике противомикробных средств. Подтверждением этому является создание 1-хлор-(3-нафтола, одного из наиболее активных противотуберкулезных препаратов [39], разработка полифенолов с антиоксидантными свойствами [40], синтез активных гексаметиленаммониевых производных 2,5-дигалоидтиофенолов [41] и метиламинометилированных фенолов и α -нафтолов [42], в дальнейшем систематическом изучении нуждается механизм влияния синтетических фенолов на микробную клетку, а также направленность фармакологического действия. Без сомнения, комплексное исследование производных фенола позволит значительно расширить их использование в народном хозяйстве, медицине и ветеринарии в первую очередь.

Список литературы

1. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. - Киев: Наук. думка, 1980. - 260 с.
2. Барабой В.А. Растительные фенолы и здоровье человека. - М.: Наука, 1994. - 160 с.
3. Биохимия фенольных соединений. Пер с англ. Под ред. Дж. Харборна. - М.: Мир, 1968. - 451 с.
4. Блажей А., Шутый Л. Фенольные соединения растительного происхождения. - М.: Мир, 1997. - 240 с.
5. Гаджиева Н.З., Цой Е.П., Туровская С.Т., Амосова Я.М. Антибактериальная активность гуминового препарата, произведенного из лечебной грязи Джелал-Абадского месторождения Киргизии // Биологические науки. - 2005. - №10. - С. 109-113.
6. Запроматов М.Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм, функции. - М., 1993. - 272 с.
7. Alcaraz MJ, Fernandez MJ. Modification of arachidonic metabolism by flavonoids // Ethopharmacology. - 2006. - V.21. - P.209-229.
8. Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance // Nutr Rev. - 2003. - V.56. - P.317-333.
9. Вашков В.И. Средства и методы стерилизации, применяемые в медицине. - М.: Медицина. - 1993. - 468 с.
10. Finsh W.E. Disinfectants. - Their Value and Usage. - 2003. - V.72. - P. 177-200.
11. Ланышева М.И. Патогенность стафилококков и их чувствительность к 2,4-динитрофенолу // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1998. - № 3. - С. 93 - 94.
12. 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. - 2004. - С. 57-61.
13. Harborn J.B. Биохимия фенольных соединений. - М.: Мир, 1968. - 160 с. 9.

14. Chalmers L. Domestic and industrial chemical specialities. - London, 1996.-P.320.
15. Стасенкова К.П., Шуйская 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.
16. Запрометов М.Н. Биосинтез фенольных соединений и его регуляция / Успехи современной биологии. - 1991. - Т. 72. - В. 2. - С. 219-252
17. Эмануэль Н.М., Лясковская Ю.Н. Торможение процессов окисления жиров, М.:Пищепром.,1996.-126 с.
18. Фридлянд М.Б. Образование и выделение фенола у животных с перевитыми опухолями /Вопросы мед. химии. - 1993. - № 19. - В.2.-С. 115-116.
- 19.Knudson S., Nissen N.J. Clinical trial with mycophenolic acid a new antitumor agent. -Cancer Chem. Rept., 1972. - V. 56. - N 2. - P. 1. - P. 221.
- 20.Domagk G. Chemotherapy of cancer by ethyleneimino quinoines: 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-glucuronide and its antitumor activity. - J. Antibiotic. - 1970. - V. 23. -N8.-P. 408-413.
22. Короткий 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. - 1992. - 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. -2003. -Т.4.-№3. -С. 32-35.
24. Михайловский В.С. Лечение болей субарахноидальными инъекциями фенола. Болевые синдромы / Киевский НИИ нейрохирургии. - Киев. - 1985. - 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
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 1990 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. - 1994. -№ 26.-С. 58-59.
30. Маняшин Ю.А. Некоторые данные о токсичности хлорированных эфиров фенолов / Гигиена труда и проф.заболеваний. - 2003. -№10.-С. 52-58
31. Маняшин Ю.А. Материалы к токсикологии фенолов: авто- реф.дис.канд.мед.наук. - Ангарск, 2005. - 20 с.
32. Блинова Э.А., Велдре И.А., Янес Х.Я. Токсикология сланцевых смол и фенолов. - Таллин: Валгус, 2002. - 160 с.
33. Янков К.Г. Нитрофенолы в химикотоксикологическом отношении: Авто-реф.канд.фарм.наук. -М., 1998. - 18 с.
34. Болокова Л.Н. Влияние острого отравления нафталином, фенолом и пиридином на обмен аммиака в головном мозге белых крыс: Автореф. дис. канд. мед. наук- Донецк, 2001. - 20 с.
35. Буркацкая Е.Н. Токсикология динитрофенольных пестицидов и профилактика интоксикаций при работе с ними: Автореф. дисс.канд.мед.наук. - Киев, 1994. - 20 с.
36. Geissman T.A. Биогенез фенолов растительного происхождения / Биогенез природных соединений. - М.: Мир, 2001. - С. 482-529.
37. Harborn J.V. Биохимия фенольных соединений. - М.: Мир, 2003. -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.
38. Запрометов М.Н. Биосинтез фенольных соединений и его регуляция / Успехи современной биологии. - 2003. - Т. 72. - В. 2. - С. 219-252
39. Лошков Б.В., Пучков Н.Г., Энгмен Б.Л. Основы применения нефтепродуктов / Ростовтехиздат. - 2006. - 312 с.
40. Chalmers L. Domestic and industrial chemical specialities. - London, 1966
- 41 Lintrup J., Hyltoft-Pererson P., Knudtson J., Nessen N.L. Metabolic studies in man with mycophenolic acid (NSC-129185), a new antitumor agent. - Cancer, 2000. - V.56. - P. 229 -235.
42. Месхи А.Б., Джохадзе Д.И. Некоторые особенности действия простых фенолов на жизнедеятельность различных систем / Физиология растений. М.:2003.-315с.

УДК 615.28:6169-984-68:616.7100:5
ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ И ТОКСИЧНОСТЬ ПРОСТРАНСТВЕННО-РАЗВЕТВЛЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛА

Руденко Л.М. Волков А.А.

Проведен анализ данных литературы, посвященной биологической активности, степени противомикробного действия, фармакологическим эффектам и токсичности фенольных соединений различной структуры. Обозначена перспектива дальнейших научных исследований производных пространственно-разветвленных фенолов с целью создания на их основе эффективных и умеренно токсичных противомикробных средств.

Ключевые слова: фенол, противомикробная активность, фармакологические эффекты, острая и хроническая токсичность.

УДК 615.28:6169-984-68:616.7100:5
ПРОТИВОМИКРОБНА АКТИВНІСТЬ, ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ І ТОКСИЧНІСТЬ ПРОСТОРОВО-РОЗГАЛУЖЕНИХ ПОХІДНИХ ФЕНОЛУ

Руденко Л.М. Волков А.О.

Проведено аналіз першоджерел літератури, присвяченій біологічній активності, ступеню протимікробної дії, фармакологічним ефектам та токсичності фенольних сполук різної структури. Означено перспективу подальших наукових досліджень похідних просторово-розгалужених фенолів з метою створення на їх основі ефективних та помірно токсичних протимікробних засобів.

Ключові слова: фенол, протимікробна активність, фармакологічні ефекти, гостра та хронічна токсичність.

UDC 615.28:6169-984-68:616.7100:5

ANTIMICROBIC ACTIVITY, PHARMACOLOGICAL ACTION AND TOXICITY OF THE SPATIALLY-BRANCHED OUT DERIVATIVES OF PHENOLUM

Rudenko L.M., Volcov A.V.

The analysis of data of the literature devoted to biological activity, degree of antimicrobial action, to pharmacological effects and toxicity of phenolic bonds of various structure is carried out. The prospect of the further scientific researches of derivative spatially-branched out Phenolums for the purpose of creation on their basis of effective and moderately toxic antimicrobial agents is designated.

Keywords: Phenolum, antimicrobial activity, pharmacological effects, acute and chronic toxicity.