

УДК 615.28:615.015.11

СТУПІНЬ ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ НОВИХ ЧЕТВЕРТИННИХ ПОХІДНИХ СОЛЕЙ СТИРИЛХІНОЛІНІЮ

Волянський А.Ю.

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім.
І.І.Мечникова АМН України»

Арсенал протимікробних засобів, які використовуються сьогодні в медицині і ветеринарії, далеко не повністю задовольняє потребу в них, по цьому проблема пошуку та конструювання більш ефективних профілактичних і лікувальних препаратів, анти-септиків та дезинфектантів сьогодні вельми актуальна [1, 2, 6, 7].

Матеріали і методи

Четвертинні похідні солей хінолінію систематизовані і охарактеризовані з фізико-хімічної точки зору на кафедрі органічної хімії Буковинського державного університету ім. Ю.Федьковича. Досліджували сполуки являють собою мілкокристалеві різнокольоровані порошки з високою температурою плавлення. Вивчення протимікробної дії четвертинних похідних хінолінію виконано згідно сучасних вимог Державної фармакопеї України [5]. Методом серійних розведень хімічних сполук в твердих та рідких поживних середовищах вивчено протимікробну активність похідних хінолінію щодо стандартних штамів мікроорганізмів (*S.aureus* 209 p, *E.coli* 365, *B.proteus vulgaris* 409, *Ps.aeruginosa* 128, *B.flagilis* 196, *C.diphtheriae* PW-8, *Candida albicans* 688). У випадках використання окрім води других розчинників хімічних сполук паралельно з основним дослідом ставили з ними контролю.

Результати та обговорення

Вміщуючі хлор четвертинні солі хінолінію, що включають залишок диметиланіліну, виявили досить виражену активність у відношенні грампозитивних бактерій і грибів (мінімальні інгібуючі ріст мікробів концентрації знаходяться в межах від 0,25 до 31,2 мкг/мл). Вплив їх на ентеробактерії і псевдомонади менш виражені (ріст кишкової палички затримується сполуками в дозах 31,2-250,0 мкг/мл, протею і синьогнійної палички - 31,2 - 250,0 мкг/мл); коринебактерії і неспорів анаероби виявили помірну чутливість до хлорвміщуючих четвертинних солей хінолінію (МЗК - від 1,0 до 62,5 мкг/мл). У таблиці 1 підсумовано дані щодо впливу зазначених сполук на музейні штами мікроорганізмів. При зіставленні структури і протимікробної дії хлорвміщуючих четвертинних солей хінолінію, що містять залишок диметиланіліну, чітко простежується підвищення їх активності у відношенні стафілококів, коринебактерій і кандид з подовженням вуглеводного ланцюга замісника біля гетероатома азоту, що особливо помітно у сполук під шифром 5-12. 2 - і 4 - стирилхінолінієві солі виявилися досить активними у відношенні стафілококів, коринебактерій і дріжджоподібних грибів (МЗК у межах від 0,12 до 31,2 мкг/мл). Більш вираженим впливом на грампози-

тивні мікроорганізми володіють похідні хінальдинію (сполуки 13 -24) і лепідинію (сполуки 30-57) у порівнянні з замісненими біля атома азоту хінолінового ядра диметиламіностирилхінолінієвими похідними (сполуки 25 - 29). При цьому встановлена деяка залежність ступеню протимікробної активності солей стирилхінолінію від довжини вуглеводного ланцюга алкільного замісника. Грамнегативні бактерії виявилися більш чутливими до хлор - і йодовміщуючих 2(4) - стирилхінолінієвих солей, ніж до відповідних бромідів. Не встановлено чіткої залежності ступеню впливу сполук ряду на синьогнійну паличку і протей від структури стирилхінолінієвих похідних, хоча протибактеріальна активність їх коливається в значних межах (від 15,6 до 500,0 мкг/мл). Протимікробну активність 2- і 4- стирилхінолінієвих солей (сполуки 13-52) ілюструє табл. 2.

Четвертинні солі стирилхінолінію в ряді випадків виявилися досить активними у відношенні грампозитивних бактерій і грибів (табл. 3). Так, 1-фенил-4-біс-2, 2 (п-диметиламінофенил) ацетилхіноліній бромід (сполука 65) у дозі 0,12 мкг/мл затримував ріст стафілококів і згубно впливав на кандиди в концентрації 2,0 мкг/мл. Чітко простежується зв'язок протимікробної активності в ряді випробуваних сполук від характеру ацетилюваних кілець. Так, більш виражена протистафілококова і протикандидозна дія виявилась у сполук 55, 56, 63 і 64, які містять о-тіофениленове кільце, у» порівнянні з сполуками 57, 58 і 62, що включають у молекулі о-фениленове кільце. Досить цікавим, на наш погляд, є факт приблизно однакової активності у відношенні грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів 3-(п-диметиламіностирил) піриде - [2. 1] карбозолій хлориду (сполука 58). Цілком ймовірно, що підвищення ступеня протимікробної дії в цьому випадку пов'язане з наявністю в якості замісника в положенні R₄ ацетилюваної групи (варто порівняти з активністю сполук 59 і 61, які містять водень у положенні 3 хінолінового ядра).

Оцінюючи в цілому спектр та рівні протимікробної активності четвертинних похідних хінолінію варто відмітити їх виражений вплив на грампозитивні бактерії і гриби. В деякій мірі дія вивчених сполук на ентеробактерії нижча та при цьому все ж достатня для порівняння з широко використовувемими в клінічній практиці протимікробними засобами. Результати проведених досліджень підтверджують можливість розробки на основі четвертинних похідних хінолінію ефективних протимікробних засобів, що узгоджується з поглядами інших авторів [3, 4].

Для оцінки реальної перспективи розробки на основі четвертинних похідних хінолінію протимікробних препаратів необхідно розширити вивчення спектру дії найбільш активних з них щодо музейних та клінічних штамів збудників інфекційних та нагнійно-запальних захворювань, а також означити параметри токсичності.

Список літератури

1. Палій І.Г. Сучасні аспекти профілактичної і терапевтичної антисептики та хіміотерапії // Інфекційні хвороби. - Тернопіль. - 1995. - № 1. - С. 36 - 38.
2. Гудзь О.В. Зв'язок між хімічною будовою та протимікробною активністю ПАР // Матеріали симпозиуму "Синтез, експериментальне вивчення та клінічне застосування четвертинних амонієвих сполук". - Чернівці, 1995. - С.21 -24.
3. Перепичка М.П. Противомикробная активность и биологическое действие новых азот- и железосодержащих соединений, включающих хинолиновые и ферроценильные фрагменты // автореф. дисс. канд. мед. наук. - Минск, 1990.- 121 с.
4. Присяжнюк П.В., Патратий В.К., Продачук Н.Г. Синтез и противомикробные свойства некоторых производных хинолина // Хим. фарм. Журнал. - 1998. - №4. - С.440 - 444.
5. Державна фармакопея України, - 2001. - 420с.
6. Niromatsu K., Aritaka N., Dissemination Japanese hospitals of strains of *S. Aureus* heterogeneously resistant to vincomicin //Lancet. - 1987 – Vol. 350.- P.1670-1673.
7. Kramer A., Grozsgel D., Hingst V/., Klinische Antiseptic. Berlin, Heidelberg. - 1998. - P. 450 - 468.

УДК 615.28:615.015.11

СТУПІНЬ ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ НОВИХ ЧЕТВЕРТИННИХ ПОХІДНИХ СОЛЕЙ СТИРИЛХІНОЛІНІЇ

Волянський А. Ю.

Означено ступінь та спектр протимікробної дії четвертинних похідних солей хінолінію. Більш виражена активність хінолінієвих сполук щодо грампозитивних бактерій і кандид. Встановлено залежність "активність-структура" у більшості похідних хінолінію нового синтезу.

Ключові слова: четвертинні солі хінолінію, мікроорганізми, протимікробна активність

УДК 615.28:615.015.11

СТЕПЕНЬ ПРОТИВОМИКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ЧЕТВЕРТИЧНИХ ПРОИЗВОДНИХ СОЛЕЙ СТИРИЛХИНОЛИНИЯ

Волянский А.Ю.

Определена степень и спектр противомикробного действия четвертичных производных солей хинолиния. Больше выражена активность хинолиниевых соединений к грамположительным бактериям и кандидам. Установлена зависимость «активность - структура» у большинства производных хинолиния нового синтеза.

Ключевые слова: четвертичные соли хинолиния, микроорганизмы, противомикробная активность.

UDC 615.28:615.015.11

ANTIMICROBIAL ACTIVITY NEW 4-ED DERIVATEVE SALTS OF QUINOLINIUM

Volyansky A.Yu.

The degree and spectrum antimicrobial activity 4-ed of

derivative salts of quinolinium is determined. The activity quinolinium of connections grampositive to bacteria and Candida is more expressed. The dependence "activity - structure" at the majority derivative quinolinium of new synthesis is determined.

Key words: 4-ed salt of quinolinium, microorganisms, antimicrobial activity.

Таблиця 1. Протимікробна активність четвертинних солей хінолінію, вміщуючих залишок диметиланіліну

Шифр хімічної сполуки	Мікроорганізми						
	Staph.aureus 209 p	E. Coli 365	B.pr B.proteus . vulgaris 409	Ps.aeruginosa 128	B. fragilis 136	C.diphtheriae PW-8	Candida albicans 688
	Мінімальна затримуюча ріст мікроорганізмів концентрація, МКГ/МЛ						
1	2,0	31,2	31,2	62,5	7,8	3,9	3,9
2	0,5	125,0	62,5	62,5	7,8	3,9	15,6
3	15,6	125,0	125,0	125,0	15,6	7,8	31,2
4	2,0	62,5	125,0	125,0	15,6	15,6	3,9
5	1,0	62,5	125,0	250,0	15,6	15,6	3,9
6	0,5	62,5	62,5	62,5	3,9	15,6	3,9
7	0,5	125,0	125,0	125,0	2,0	3,9	7,8
8	0,5	250,0	500,0	250,0	2,0	2,0	2,0
9	0,25	125,0	125,0	250,0	3,9	3,9	0,25
10	1,0	62,5	62,5	125,0	3,9	3,5	1,0
11	0,25	62,5	125,0	500,0	15,6	15,6	0,25
12	0,25	125,0	125,0	500,0	15,6	15,6	1,0

Таблиця 2 Протимікробна активність четвертинних солей 2- та 4- диметиламіностирилхінолінію

Шифр хімічної сполуки	Мікроорганізми						
	Staph.aureus 209 p	E. Coli 365	B.proteus 409	Ps.aeruginosa 128	B. fragilis 136	C.diphtheriae PW-8	Candida albicans 688
	Мінімальна затримуюча ріст мікроорганізмів концентрація, МКТ/мл						
1	2	3	4	5	6	7	8
13	2,0	7,8	125,0	62,5	15,6	7,8	2,0
14	0,125	7,8	250,0	62,5	15,6	7,8	3,9
15	0,5	31,2	250,0	125,0	15,6	7,8	7,8
16	2,0	31,2	250,0	125,0	31,2	15,6	7,8
17	0,25	31,2	125,0	125,0	31,2	15,6	7,8
18	3,9	125,0	250,0	250,0	31,2	15,6	7,8
19	7,8	125,0	500,0	125,0	31,2	15,6	7,8
20	0,5	62,5	62,5	62,5	15,6	15,6	7,8
21	0,25	62,5	62,5	62,5	62,5	15,6	15,6
22	0,12	7,8	31,2	31,2	7,8	3,9	1,0
23	0,25	7,8	31,2	62,5	15,6	7,8	7,6
24	0,25	7,8	62,5	125,0	15,6	7,8	3,9
25	3,9	15,6	125,0	125,0	3,9	7,8	3,9
26	3,9	31,2	125,0	125,0	62,5	7,8	15,6
27	7,8	250,0	125,0	125,0	31,2	7,8	15,6
28	7,8	250,0	250,0	250,0	62,5	15,6	31,2
29	7,8	62,5	250,0	500,0	31,2	15,6	31,2
30	2,0	125,0	500,0	500,0	62,5	15,6	31,2

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6	7	8
31	0,5	125,0	500,0	250,0	62,5	15,6	31,2
32	0,5	62,5	62,5	125,0	15,6	7,8	2,0
33	1,0	62,5	62,5	62,5	15,6	15,6	3,9
34	1,0	62,5	125,0	62,5	7,8	15,6	2,0
35	1,0	62,5	125,0	62,5	7,8	7,8	2,0
36	0,25	31,2	62,5	62,5	31,2	15,6	2,0
37	2,0	125,0	250,0	125,0	31,2	15,6	2,0
38	2,0	125,0	250,0	125,0	31,2	15,6	3,9
39	3,9	125,0	250,0	250,0	31,2	15,6	0,5
40	3,9	125,0	250,0	250,0	31,2	15,6	7,8
41	3,9	62,5	125,0	250,0	31,2	7,8	3,9
42	0,25	62,5	31,2	62,5	62,5	15,6	2,0
43	0,25	31,2	62,5	62,5	31,2	3,9	1,0
44	7,8	250,0	500,0	250,0	31,2	15,6	2,0
45	15,6	500,0	500,0	500,0	31,2	15,6	2,0
46	0,25	125,0	125,0	250,0	31,2	7,8	3,9
47	0,25	125,0	125,0	125,0	15,6	7,8	0,5
48	1,0	62,5	125,0	125,0	15,6	7,8	0,5
49	1,0	62,5	125,0	125,0	15,6	7,8	2,0
50	1,0	62,5	62,5	62,5	7,8	3,9	2,0
51	1,0	62,5	125,0	62,5	15,6	7,8	2,0
52	3,9	62,5	125,0	62,5	15,6	7,8	2,0

Таблиця 3. Протимікробна активність четвертинних солей стирилхінолінію

Шифр хімічної сполуки	Мікроорганізми						
	Staph.aureus 209 p	E. Coli 365	B.proteus . vulgaris 409	Ps.aeruginosa 128	B. fragilis 136	C.diphtheriae PW-8	Candida albicans 688
	Мінімальна затримуюча ріст мікроорганізмів концентрація, мкг/мл						
53	3,9	500,0	250,0	500,0	15,6	7,8	15,6
54	31,2	250,0	250,0	250,0	31,2	15,6	62,5
55	7,8	125,0	250,0	250,0	31,2	15,6	62,5
56	3,9	250,0	125,0	250,0	31,2	31,2	1,0
57	500,0	500,0	250,0	250,0	31,2	31,2	125,0
58	62,5	62,5	62,5	250,0	15,6	31,2	15,6
59	31,2	250,0	500,0	500,0	15,6	31,2	125,0
60	3,9	125,0	62,5	62,5	7,8	3,9	1,0
61	31,2	250,0	500,0	500,0	31,2	31,2	125,0
62	15,6	500,0	500,0	500,0	31,2	31,2	125,0
63	500,0	500,0	500,0	1000,0	125,0	31,2	62,5
64	500,0	500,0	1000,0	1000,0	125,0	31,2	31,2
65	1,0	250,0	250,0	500,0	31,2	31,2	15,6