

ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СПОЛУКИ FL-4 ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ СТАФІЛОКОКОВІЙ ІНФЕКЦІЇ

І. К. Авдос'єва¹, Р. Б. Павлій², С. Й. Павлій², О. І. Чайковська¹

¹Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*У статті представлені експериментальні дані про хіміотерапевтичну активність похідної сполуки флуорену при стафілококовій інфекції. Встановлено антибактеріальну активність сполуки Fl-4 в дослідях на білих мишах, інфікованих *S. aureus*. Досліджено, що одноразове внутрішньоочеревинне введення тваринам препарату через 24 год. після інфікування стафілококом або одночасно з ним значно полегшує перебіг інфекції, сприяє швидкій елімінації стафілокока з нирок мишей та подальшому їх одужанню. В дослідній групі тварин летальних випадків не було, в контрольній групі летальність склала 50 %.*

Застосування у практиці хіміотерапевтичних засобів із широким спектром антимікробної дії відкрило перспективи для успішного лікування багатьох захворювань бактеріальної етіології, в тому числі стафілококової. Проте, з часом практична цінність багатьох хіміотерапевтичних засобів невпинно знижується. Причиною цього, як вважає ряд дослідників, є виникнення і повсюдне поширення штамів бактерій, стійких до цих препаратів. У зв'язку з цим, пошук нових препаратів для ефективної терапії захворювань і ускладнень, викликаних такими штамми, особливо стафілококами, є актуальним і своєчасним завданням.

Нами було встановлено, що антибактеріальна активність сполуки Fl-4, похідної флуорену, синтезованої на кафедрі фармацевтичної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького професором Л. І. Петрух, до стафілококів *in vitro* проявляється в низьких концентрації — 7,8 мг/мл. Тому метою нашої роботи було подальше вивчення хіміотерапевтичної ефективності цієї сполуки в дослідях при експериментальній стафілококовій інфекції мишей.

Матеріали і методи. Досліди були проведені на білих мишах, вагою 18–20 г. Всіх мишей інфікували суспензією агарової культури еталонного штаму *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F/49), яка містить в 0,2 мл 2,5–10⁹ мікробних тіл, що приводило до розвитку септичного процесу, який був підтверджений бактеріологічним дослідженням органів і тканин. Проте, клінічна картина інфекційного процесу в дослідній і контрольній групах тварин була неоднаковою. Так, миші, яким сполуку Fl-4 вводили через 24 год. після зараження або одночасно з нею, були більш активними, приймали їжу, в'ялість і адинамія зменшувались. До п'ятої доби захворювання летальних випадків у цих групах тварин не спостерігали. Виключення склала група мишей, якій дослідну сполуку вводили за 24 год. до зараження стафілококом; третина тварин загинула на 1–3 добу після інфікування. У всіх мишей контрольних підгруп відмічали виражені явища інтоксикації, повної адинамії, половина з них загинула на 1–7 добу після інфікування.

Результати й обговорення. Про терапевтичну ефективність сполуки FL-4 свідчить також і висівання стафілокока з гомогенату нирок тварин (табл.).

У групі контрольних тварин не вдалося виявити різниці в колонізації мікробами нирок, у залежності від термінів введення фізіологічного розчину, і вона була завжди вищою, ніж у дослідних групах тварин, яких лікували сполукою Fl-4. У порівнянні з контрольною групою тварин, колонізація нирок стафілококом була найменшою в групі тварин, які

отримували сполуку Fl-4 через 24 год. після зараження ($p < 0,02$); починаючи з 3-ї доби і протягом наступних діб після введення сполуки Fl-4, забруднення стафілококом нирок тварин усіх дослідних груп різко зменшилося ($p < 0,01$), практично до повної його елімінації на 10-у добу.

Таблиця

Висівання стафілокока з нирок білих мишей, в залежності від терміну введення сполуки FL-4

Терміни введення сполуки	Ви-жило	Кількість колоній стафілокока, доби				
		1-а	3-я	5-а	7-а	10-а
24 год. до зараження	6	779,0±88,40*	143,0 ±38,56	72,6±1,90	196,0±0,99	3,2±0,40
Одночасно із зараженням	6	626,8±127,60	100,2 ±39,80	83,4±18,40	24,0±14,70	3,8±2,70
24 год. після зараження	6	539,0±131,0	87,0±24,75	52,8±11,40	7,8±2,40	0,4±0,24
Контроль	6	1064,0±5,13	1190,0±84,20	973,0±25,10	1026,0±49,70	385,6±45,40

Примітка: *дослідження проводили через 1 добу після інфікування тварин.

Наведені матеріали свідчать про антистафілококову активність сполуки Fl-4 і в дослідах на тваринах.

Таким чином, отримані дані вказують на антибактеріальну дію сполуки Fl-4 *in vitro*, і на виражений терапевтичний ефект її при генералізованій стафілококовій інфекції у тварин. Очевидно, що подальше вивчення терапевтичних властивостей цієї сполуки при інших бактеріальних інфекціях представляє інтерес на стадії її доклінічних випробовувань.

В И С Н О В К И

Отже, отримані експериментальні результати вивчення антибактеріальної активності нового похідного флуорену — сполуки FL-4 при генералізованому стафілококовому процесі, що викликав сепсис мишей, свідчать про антистафілококову активність сполуки Fl-4 і в дослідах на тваринах.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення терапевтичних сполуки Fl-4 при інших бактеріальних інфекціях представляє інтерес на стадії її доклінічних випробовувань.

CHEMOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF FLUOREN DERIVATIVE FL-4 AT EXPERIMENTAL STAPHYLOCOCCUS INFECTION

I. K. Avdosieva¹, R. B. Pavliy,² S. J. Pavliy², O. I. Chajkovska¹

¹State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives

²Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky

S U M M A R Y

The article presents experimental data on the activity of fluorene derivative chemotherapeutic compounds with staphylococcal infection. There was established antibacterial activity of Fl-4 compound in experiments on white mice infected with *S. aureus*. Researches showed that a single intra-peritoneal administration of the preparation to animals after 24 hours of staphylococcus infection or simultaneously with it, greatly facilitate the course of infection, promotes faster elimination of staphylococcus from the kidneys of mice and their subsequent healing. In the experimental group of animals there were no fatal accidents, in the control group mortality made 50 %.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЯ FL-4 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

И. К. Авдосьева¹, Р. Б. Павлий², С. Й. Павлий², А. И. Чайковская¹

¹Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок

² Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье представлены экспериментальные данные о химиотерапевтической активности производного соединения флуорена при стафилококковой инфекции. Установлена антибактериальная активность соединения F1-4 в опытах на белых мышах, инфицированных *S. aureus*. Исследовано, что одноразовое внутривентральное введение животным препарата через 24 часа после инфицирования стафилококком или одновременно с ним значительно облегчает ход инфекции, способствует более быстрой элиминации стафилококка из почек мышей и дальнейшему их выздоровлению. В опытной группе животных летальных случаев не было, в контрольной группе летальность составила 50 %.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Ребенок Ж. А. Линезолид (Зивокс) — новый высокоэффективный антибиотик для лечения грамположительных инфекций / Ж. А. Ребенок // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, № 2. — С. 26—28.
2. Иванов Д. В. Чувствительность к антибиотикам и молекулярные механизмы устойчивости к цефалоспорином штаммов *Escherichia coli*, выделенных у больных при внутрибольничных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, № 10, 11 — С. 40–46
3. Сидоренко С. В. Аминопенициллины и ингибиторы бета-лактамаз / С. В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. — 2006. — Т. 51, № 5. — С. 22–28.
4. Эпидемиология резистентности грамотрицательных неферментирующих микроорганизмов – возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ и хирургических отделениях стационара / В. И. Крапивина, Е. В. Галева, Н. С. Вешутова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2006. — Т. 51, № 7. — С. 9–14.
5. Многоцентровое исследование сравнительной эффективности меропенема и комбинированных режимов эмпирической антибактериальной терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях: результаты клинического и фармакоэкономического анализа / С. Я. Яковлев, В. Б. Белобородов, С. В. Сидоренко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2006. — Т. 51, № 7. — С. 15–23.
6. Яковлев С. В. Значение цефепима в лечении госпитальной пневмонии / С. В. Яковлев, О. М. Романов, Д. Н. Проценко // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т. 48, № 7. — С. 2–7.
7. Зіменковський Б. С. Вивчення антимікробної активності та молекулярне моделювання похідних тіазолідину з піразолобензоксазиновим фрагментом у молекулі як потенційних інгібіторів MURB – фрагменту / Б. С. Зіменковський, Д. Л. Гаврилюк, Р. Б. Лесик [та ін.] // Фармацевтичний журнал. — 2006. — № 6. — С. 41–48.
8. Тварини Лабораторні. Технологічний процес : [ГОСТ 421-88 від 18.03.1983].
9. Лабораторні тварини : [Директива 86/609/ЕЕС від 24.11.2006].
10. Про затвердження Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісію з питань етики : [Наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2000].
11. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. — М., 1973. — Вып. 8. — С. 47–51.