

УДК 616.98:579.861.2]-085.281:546.18-38

ГУМЕННА А.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ ФОСФОНІЄВОЇ СПОЛУКИ З ПІРИМІДИНОВИМ ЦИКЛОМ НА МОДЕЛІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ СТАФІЛОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

**Резюме.** Проведено вивчення хіміотерапевтичної ефективності 2-феніл-4-(1-піролідиніл)-6-ізопропілтіо-5-піримідилтрифенілфосфоній перхлорату, яка відноситься до гетероциклічних фосфонієвих сполук з піримідиновим циклом, в експерименті на моделі генералізованої стафілокової інфекції. Отримано позитивні результати, що дадуть право робити висновок про можливість використання їх у клінічних дослідженнях і створення на їх основі перспективних антибактеріальних та антисептичних препаратів.

**Ключові слова:** генералізована стафілококова інфекція, хіміотерапевтична ефективність, четвертинні фосфонієві сполуки, гетероциклічні фосфонієві сполуки.

### Вступ

З відкриттям антибіотиків такі тяжкі інфекційні процеси, як сепсис, перитоніт, гангрена і ряд інших, здавалося, стали зовсім керованими, але вже сьогодні знову забирають життя мільйонів людей. Причина цього явища — зростаюча стійкість бактерій до антимікробних препаратів [5]. У зв'язку з цим проблема пошуку нових антибактеріальних препаратів останніми роками набуває все більшого значення в усьому світі [1, 2, 10, 13]. Згідно з висновками вчених, антибіотикотерапія зайшла в глухий кут. З одного боку, стрімко зростає кількість нових антибіотиків [7], а з іншого — поширюється множинна антибіотикорезистентність патогенної та умовно-патогенної мікрофлори [5, 9, 10].

Антибіотикорезистентність, що постійно наростає [11, 12, 15, 16], з одного боку, і недоліки старих препаратів, пов'язані з обмеженим спектром дії, відсутністю активності стосовно нових чи природно стійких видів збудників, незадовільною фармакокінетикою, високою частотою ускладнень і побічних реакцій — з іншого, стимулюють постійні дослідження зі створення нових антибіотиків та антисептиків [6, 8, 11].

У зв'язку з необхідністю поповнення арсеналу антибактеріальних та антисептичних засобів цікаво було дослідити токсичність гетероциклічних фосфонієвих сполук [4], їх хіміотерапевтичну ефективність на моделі локальної [3] та генералізованої стафілокової інфекції [14].

### Матеріал і методи

Дослідження з вивчення хіміотерапевтичної ефективності, а саме генералізованої стафілококо-

вої інфекції, було проведене на білих неінбредних мишах вагою 18–22 г. Експерименти проводили відповідно до основних положень ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р.

Стафілококова інфекція створювалась клінічним антибіотикостійким штамом № 10, що має гемолітичну, плазмокоагулазну, лецитиназну активність. Саме *S.aureus* № 10 був вибраний, тому що він проявляв найбільшу стійкість до досліджуваних фосфонієвих речовин і був найбільш патогенним для мишей серед усіх досліджуваних нами клінічних штамів.

Генералізовану стафілококову септицемію створювали шляхом введення 1,5 DLM ( $3 \cdot 10^9$  бактеріальних клітин) даного мікроорганізму по 0,5 мл внутрішньочеревинно білим мишам.

Досліджуваною сполукою обрано 2-феніл-4-(1-піролідиніл)-6-ізопропілтіо-5-піримідилтрифенілфосфоній перхлорат (сполука М-448), будова якої вказана на рис. 1, яка в експериментах *in vitro* проявляла найвищу антимікробну активність, особливо стосовно *S.aureus*.

Адреса для листування з автором:  
Гуменна Анна Вікторівна  
E-mail: anna\_humenna@bsmu.edu.ua

© Гуменна А.В., 2016

© «Актуальна інфектологія», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

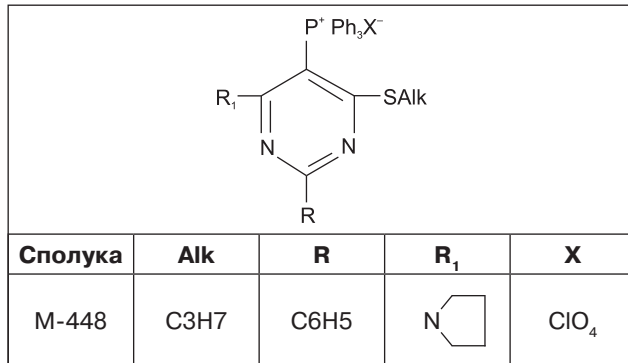


Рисунок 1

Даний дослід проводився на 40 білих мишах, які були поділені на 4 групи, по 10 тварин у кожній. Перша група була контрольною.

Першій групі тварин (контрольній) через 6 год після інфікування ввели 0,5 мл фізіологічного розчину, другій групі — 5 мг/кг водного розчину декаметоксину, третій групі — 5 мг/кг водного розчину етонію, четвертій групі — 5 мг/кг водно-спиртового розчину (0,1 мл спирту і 4,9 мл води) сполуки М-448.

Введення препарату дослідним мишам проводилось у вибраному дозуванні одноразово на день, упродовж 7 днів, внутрішньоочеревинно, в об'ємі 0,5 мл.

## Результати

Дані хіміотерапевтичної ефективності гетероциклическої фосфонієвої сполуки М-448 при створенні генералізованої стафілокової інфекції наведені в табл. 1. Можна зробити висновок, що інфікування 1,5 летальною дозою стафілококу № 10 призвело до загибелі контрольної групи тварин, тоді як введення М-448 запобігло смерті другої, третьої та четвертої груп.

При розтині тварин з контрольної групи проводились мікроскопія мазків-відбитків внутрішніх органів; посів крові і внутрішніх органів (печінка, селезінка) на м'ясо-пептонний агар, інкубували впродовж 18–24 год при температурі 37 °С.

При мікроскопії мазків-відбитків спостерігалось масове інфікування стафілококом усіх органів і тканин, що свідчить про присутність септицемії в контрольній групі тварин.

Таким чином, при внутрішньоочеревинному введенні білим мишам 0,5 мл (3 млрд мікробних тіл в 1 мл) добової

культури клінічного антибіотикостійкого штаму золотистого стафілококу № 10, що має гемолітичну, плазмокоагулазну, лецитиназну активність, нам вдалося отримати модель генералізованої стафілокової інфекції, яка визначалась при розтині експериментальних тварин. При взятті крові, печінки та селезінки для посівів спостерігали суцільний ріст золотистого стафілококу № 10.

## Обговорення

За даними табл. 1 можна зробити висновок, що введення сполуки М-448 і препаратів порівняння — етонію та декаметоксину запобігало загибелі більшості тварин, інфікованих 1,5 DLM ( $3 \cdot 10^9$  бактеріальних клітин) стафілококу № 10. Водночас усі тварини з контрольної групи загинули. Загибель тварин як контрольної, так і трьох основних груп спостерігалась упродовж перших чотирьох днів. Сполука М-448 за ступенем хіміотерапевтичної активності в умовах генералізованої стафілокової інфекції (вижило 70 % інфікованих тварин) займала проміжне положення між декаметоксином (вижило 80 % інфікованих тварин) та етонієм (вижило 60 % інфікованих тварин).

При розтині загиблих тварин проводились мікроскопія мазків-відбитків внутрішніх органів та посів крові і внутрішніх органів (печінка, селезінка, нирки) на м'ясо-пептонний агар, який інкубували впродовж 18–24 год при температурі 37 °С. При цьому в контрольній групі спостерігалось масове інфікування стафілококом усіх органів і тканин, що свідчить про присутність септицемії в цієї групи тварин. У загиблих тварин основних груп стафілокок вдалося висівати лише з печінки, причому в незначній кількості (до 10 колоній). Винятком є лише 2 білі миші з 3-ї групи (лікування здійснювалось етонієм), які загинули на 2-й день після зараження і в яких виділено культуру стафілококу не лише з печінки, а й з крові (2 миші), селезінки (2 миші) та нирок (1 миша).

## Висновки

Вивчено хіміотерапевтичну ефективність 2-феніл-4-(1-піролідиніл)-6-ізопропілтіо-5-піримідилтрифенілфосфоній перхлорату, яка відноситься до гетероциклических фосфонієвих сполук з піримідиновим циклом, в експерименті на моделі генералізованої стафілокової інфекції. Отримані позитивні результати, що дають право робити висновок про можливість використання їх в подальших клінічних дослідженнях та створення на їх основі перспективних антибактеріальних та антисептичних препаратів.

**Таблиця 1. Хіміотерапевтична ефективність 2-феніл-4-(1-піролідиніл)-6-ізопропілтіо-5-піримідилтрифенілфосфоній перхлорату при генералізованій стафілокової інфекції, викликаній золотистим стафілококом № 10**

Група тварин	Кількість тварин в групі	Препарат	Доза препарату, мг/кг	Результати дослідження	
				Загинуло тварин	Вижило тварин
1-ша	10	Фізіологічний розчин	5	10	–
2-га	10	Декаметоксин	5	2	8
3-тя	10	Етоній	5	4	6
4-та	10	М-448	5	3	7

## Список літератури

1. Богомолова Н. Динамика устойчивости к антибиотикам и частота выделения стафилококков и энтерококков у больных отделений реконструктивной хирургии / Н. Богомолова, Л. Большаков, С. Кузнецова, Т. Орешкина // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — Т. 56, № 5–6. — С. 37–45.
2. Волянський Ю.Л. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін. // Методичні рекомендації МОЗ України. — 2004. — 38 с.
3. Гуменна А.В. Хіміотерапевтичні властивості фосфонієвих сполук із гетероциклічними фрагментами / А.В. Гуменна // Клінічна та експериментальна патологія. — 2013. — Т. XII, № 1. — С. 71–74.
4. Гуменна А.В. Токсичність ряду гетероциклічних фосфонієвих сполук з піримідиновим циклом / А.В. Гуменна // Клінічна та експериментальна патологія. — 2014. — Т. XIII, № 4. — С. 41–43.
5. Єршова І.Б. Резистентність мікроорганізмів і антибактеріальна терапія / І.Б. Єршова, О.О. Висоцький, Т.В. Ширина, В.І. Ткаченко, А.О. Мочалова // Жіночий лікар. — 2008. — № 6. — С. 33–35.
6. Листван В.М. Фосфонієві солі як потенційні антимікробні засоби / В.М. Листван, В.В. Листван, А.В. Малішевська, С.Є. Дейнека // Вісник Житомирського державного університету. — 2008. — Вип. 41. Природничі науки. — С. 228–232.
7. Максимов Ю.М. Перспективи розробки антимікробних засобів на основі нових синтетичних сполук / Ю.М. Максимов, Н.О. Вринчану // Мікр. журнал. — 2010. — Т. 72, № 1. — С. 52–57.
8. Проданчук М.Г. Поверхнево-активні речовини: токсикологієнічні та мікробіологічні аспекти / М.Г. Проданчук, І.В. Мудрий, А.А. Калашніков. — К.: Медицина України, 2006. — 223 с.

9. Салмонов А.Г. Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів / А.Г. Салмонов, В.Ф. Марієвський, М.К. Хобзей // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 6. — С. 20–25.

10. Тодосійчук Т.С. Підвищення стійкості мікробних патогенів як фактор розробки нових антисептиків / Т.С. Тодосійчук, Т.І. Стрелець, С.В. Конопацька // Наукові вісті НТУУ «КПІ». — 2011. — Т. 3. — С. 90–96.

11. Athanassiadis B. An in vitro study of the antimicrobial activity of some endodontic medicaments and their bases using an agar well diffusion assay / B. Athanassiadis, P. Abbott, N. George, L. Walsh // Aust. Dent. J. — 2009. — 54(2). — P. 141–150.

12. Kuehn B.M. Scientists probe strategies to curb hospital-acquired infections / B.M. Kuehn // JAMA. — 2012. — V. 28. — P. 308–328.

13. Kryzhanovska A. The investigation of effectiveness of ophthalmological antimicrobial solution / A. Kryzhanovska, L. Sorokoumova // Microorganisms in pathogenesis and their drug resistance: International Weigl Conference. — 2003. — № 4. — P. 120.

14. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige et al. OPC-67683, a nitro-dihydroimidazo[4,5-b]pyridine derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice // PLoS. Med. — 3(11). — e 466. — Doi: 10.1371/journal.pmed.0030466.

15. Procopchuk Z. The Speed of resistance formation of microorganisms to antiseptics / Z. Procopchuk, L. Sorokoumova // Microorganisms in pathogenesis and their drug resistance: International Weigl Conference. — 2003. — № 4. — P. 119.

16. Sheldon T. Dutch doctors warn of dangers of overuse of antibiotics in farming / T. Sheldon // British Medical Journal. — 2010. — № 341. — P. 5677.

Отримано 04.02.16 ■

Гуменная А.В.  
Буковинский государственный медицинский университет,  
г. Черновцы

#### ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ФОСФОНИЕВОГО СОЕДИНЕНИЯ С ПИРИМИДИНОВЫМ ЦИКЛОМ НА МОДЕЛИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

**Резюме.** Проведено изучение химиотерапевтической эффективности 2-фенил-4-(1-пирролидинил)-6-изопропилтио-5-пиримидилтрифенилфосфоний перхлората, который относится к гетероциклическим фосфониевым соединениям с пириимидиновым циклом, в эксперименте на модели генерализованной стафилококковой инфекции. Получены положительные результаты, которые дадут право делать вывод о возможности их использования в клинических исследованиях и создания на их основе перспективных антибактериальных и антисептических препаратов.

**Ключевые слова:** генерализованная стафилококковая инфекция, химиотерапевтическая эффективность, четвертичные фосфониевые соединения, гетероциклические фосфониевые соединения.

Humenna A.V.  
Bukovinean State Medical University, Chernivtsi,  
Ukraine

#### CHEMOTHERAPY EFFICIENCY OF PHOSPHONIUM HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH PYRIMIDINE CYCLE IN MODELS OF GENERALIZED STAPH INFECTION

**Summary.** It was conducted the study of the effectiveness of chemotherapy with 2-phenyl-4-(1-pyrrolidinyl)-6-izopropiltio-5-pyrimidyltriphenylphosphonium perchlorate, which refers to phosphonium heterocyclic compounds with pyrimidine cycle in the experiment on the model of generalized staph infection. The results were positive and they allow make a conclusion about the possibility of their use in clinical trials and develop promising antibacterial and antiseptic preparations on their basis.

**Key words:** generalized staphylococcal infection, chemotherapy effectiveness, quaternary phosphonium compounds, heterocyclic phosphonium compounds.