

М. Л. Дронова, З. С. Суворова

# Антимікробна активність 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(*n*- бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлориду

ДУ «Інститут фармакології та токсикології  
Національної академії медичних наук України», м. Київ

**Ключові слова:** антибактеріальна активність, антифунгальна дія, похідні арилаліфатичних аміноспиртів

Недостатня ефективність антибіотикотерапії є однією з основних причин летальності пацієнтів від інфекційних захворювань. Так, якнайменше 50 000 осіб лише в європейських країнах і США та сотні тисяч людей у інших країнах щороку помирають від хвороб, обумовлених резистентними до дії антимікробних препаратів мікроорганізмами [1]. Сьогодні особливо небезпечними є бактерії, здатні продукувати β-лактамази широкого та розширеного спектра, метицилін-резистентний стафілокок (MRSA), а також ванкоміцин-резистентний ентерокок (VRE), оскільки ці збудники характеризуються стійкістю до більшості сучасних антимікробних препаратів [2]. Так, у дослідженні щодо визначення чутливості *Escherichia coli* до антибіотиків, яке проведене в різних країнах світу, встановлено, що рівень резистентності до цефалоспоринів III покоління та фторхінолонів значний і знаходиться в межах 68–95 та 48–89 % відповідно залежно від регіону.

Останніми роками відмічається зростання кількості мікозів, спричинених дріжджоподібними грибами, дерматоміцетами та мікроміцетами. Серед цих збудників також виявлені штами, резистентні до дії сучасних антифунгальних препаратів. Так, серед штамів *Candida non-albicans* 22 % є нечутливими до 5-флуорцитозину [3], зростає частота виділення штамів *Aspergillus fumigatus*, стійких до азолів [4].

Одним із шляхів боротьби з резистентністю мікроорганізмів є пошук нових сполук з антимікробною дією, особливо серед нових хімічних класів,

які самостійно або в складі комбінованої хіміотерапії не використовувалися в клінічній практиці. У цьому плані перспективними є похідні арилаліфатичних аміноспиртів, оскільки ці сполуки проявляють широкий спектр біологічної активності, у тому числі й антимікробні властивості [5].

**Мета дослідження** – визначення антибактеріальної та антифунгальної активності та широти спектра похідного арилаліфатичних аміноспиртів 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(*N*-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлориду.

**Матеріали та методи.** Антимікробну дію похідного арилаліфатичних аміноспиртів визначали методом серійних розведень у рідких поживних середовищах і оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) [6–8]. Антибактеріальну та антифунгальну активність сполуки порівнювали з даними МІК антимікробних препаратів, рекомендованих до клінічного застосування. Дослідження проведено відносно грампозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій та грибів (дріжджоподібних, дерматоміцетів, мікроміцетів). Сполука 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(*N*-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлорид (КВМ-194) синтезована в Інституті органічної хімії НАН України кандидатом фарм. наук Ю. В. Коротким.

**Результати та їх обговорення.** При дослідженні антимікробної дії сполуки КВМ-194 встановлено, що похідне арилаліфатичних аміноспиртів пригнічує ріст та розмноження як бактерій, так і грибів.

Отримані дані наведено в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

**Антибактеріальна активність 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленімін)-2-пропанолу хлориду (КВМ-194)**

Мікроорганізми	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл			
	Сполука КВМ-194	Лінезолід [6, 9–11]	Ванкоміцин [6, 10, 12–14]	Азтреонам [6, 10]
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1,25	≤ 4,0	≤ 2,0	–
<i>S. epidermidis</i> 14190	2,5	≤ 2,0	≤ 4,0	–
<i>M. luteus</i> ATCC 3941	0,2	≤ 1,0	≤ 2,0*	–
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	5,0	≤ 1,0*	≤ 0,5*	–
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i>	6,25	≤ 2,0	≤ 4,0	–
<i>B. megaterium</i> ATCC 14581	12,5	≤ 2,0*	≤ 4,0	–
<i>B. mesentericus</i> ATCC 6632	0,78	≤ 2,0*	≤ 4,0	–
<i>B. polymyxa</i> NCTC 4747	3,12	≤ 2,0*	≤ 4,0	–
<i>B. thuringiensis</i> ATCC 19266	3,12	≤ 2,0*	≤ 4,0	–
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3,12	≤ 2,0*	≤ 4,0	–
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404	6,25	≤ 8,0*	≤ 4,0	–
<i>C. perfringens</i>	6,25	≤ 2,0	≤ 1,0	–
<i>E. coli</i> ATCC 25922	15,0	–	–	≤ 0,25
<i>Salmonella paratyphi</i> A 510	5,0	–	–	≤ 0,5
<i>Pseudomonas putida</i> 4126	3,12	–	–	≤ 8,0*
<i>P. syringae</i>	2,5	–	–	≤ 8,0*
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	30,0	–	–	≤ 8,0

Примітка. «–» – дані відсутні; «≤» – менше або дорівнює наведеному значенню; \*дані щодо виду відсутні, указано узагальнені дані щодо чутливості відповідного роду бактерій.

Таблиця 2

**Антифунгальна активність 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил гексаметиленімін)-2-пропанолу хлориду (КВМ-194)**

Мікроорганізми	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл		
	Сполука КВМ-194	Амфотерицин В [10, 15]	Флуконазол [15–17]
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	1,0	≤ 2,0	≤ 2,0
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	5,0	≤ 4,0	≤ 2,0
<i>C. glabrata</i> ATCC 2001	10,0	≤ 1,0	≤ 32,0
<i>C. tropicalis</i> ATCC 750	7,5	≤ 2,0	≤ 4,0
<i>C. utilis</i> ЛИА-1	7,5	-	-
<i>Aspergillus niger</i> 474	50,0	≤ 5,0	> 64,0
<i>Paecilomyces variotii</i>	25,0	≤ 1,25	> 64,0
<i>Penicillium chrysogenum</i> 001125 Z	50,0	≤ 2,5	> 64,0
<i>Mucor hiemalis</i>	50,0	≤ 10,0	-
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>gypseum</i>	12,5	≤ 0,25	≤ 16,0

Примітки. «–» – дані відсутні; «≤» – менше або дорівнює наведеному значенню; «>» – більше наведеного значення.

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать, що сполука КВМ-194 проявляє широкий спектр антибактеріальної дії, пригнічує ріст та розмноження грам позитивних і грам негативних мікроорганізмів. Встановлено, що найчутливішими до дії сполуки є грам позитивні коки, МІК у діапазоні концентрацій 0,2–2,5 мкг/мл, і за цим показником сполука КВМ-194 не поступається або переважає Ванкоміцин та Лінезолід.

Експерименти показали, що до дії вперше синтезованого похідного арилаліфатичних аміноспиртів є чутливими також аеробні та анаеробні, споруутворюючі та неспоруутворюючі грам позитивні палички. За значеннями МІК (0,78–12,50 мкг/мл) відносно грам позитивних паличок сполука КВМ-194 наближається до дії Лінезоліду та Ванкоміцину.

При дослідженні чутливості грам негативних бактерій, представників родин *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonadaceae*, встановлено, що МІК сполуки КВМ-194 знаходиться в діапазоні концентрацій 5,0–15,0 та 2,5–30,0 мкг/мл відповідно. За рівнем активності відносно *P. syringae* та *P. putida* сполука не поступається Азтреонаму.

Для встановлення широти спектра антимікробної дії сполуки КВМ-194 були проведені також експерименти з визначення активності сполуки відносно грибів (дріжджоподібних, міцеліальних та дерматомицетів). Результати дослідження антифунгальної активності сполуки наведено в таблиці 2.

Дані, наведені в таблиці 2, свідчать, що сполука КВМ-194 проявляє активність відносно *Candida spp.*, міцеліальних грибів та дерматомицетів, діапазон МІК складає 1,0–50,0 мкг/мл. Найчутливішими до дії похідного арилаліфатичних аміноспиртів виявилися гриби роду *Candida*, як *Candida albicans*, так і *Candida non-albicans* (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. utilis*). За показником МІК сполука КВМ-194 відносно *C. albicans* (МІК 1,0 мкг/мл) не поступається препаратам порівняння – Амфотерицину В (МІК  $\leq$  2,0 мкг/мл) та Флуконазолу (МІК  $\leq$  2,0), відносно *C. parapsilosis* (МІК 5,0 мкг/мл) –

практично не поступається Амфотерицину В (МІК  $\leq$  4,0 мкг/мл), відносно *C. glabrata* – Флуконазолу (МІК  $\leq$  32 мкг/мл).

Результати експериментів з визначення активності сполуки відносно міцеліальних грибів показали, що сполука КВМ-194, як і Флуконазол, не виявляє виразної дії відносно *A. niger*, *P. variotii*, *P. chrysogenum*, *M. hiemalis* (МІК 50,0 мкг/мл), і за активністю сполука поступається Амфотерицину В (МІК  $\leq$  10,0 мкг/мл).

Встановлено, що похідне арилаліфатичних аміноспиртів у концентрації 12,5 мкг/мл пригнічує ріст та розмноження представника дерматомицетів – *T. mentagrophytes var. gypseum* і за ступенем інгібуючої дії не поступається Флуконазолу (МІК  $\leq$  16,0 мкг/мл).

Отже, отримані дані щодо антифунгальної активності сполуки КВМ-194 свідчать, що до дії сполуки найчутливішими є гриби *Candida spp.* та *T. mentagrophytes*.

Таким чином, дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності похідного арилаліфатичних аміноспиртів показало, що сполука КВМ-194 проявляє широкий спектр антимікробної дії, пригнічує ріст та розмноження як бактерій (грам позитивних та грам негативних), так і грибів. Широкий спектр антимікробної дії має велике значення, оскільки в клінічній практиці збудником гнійно-запальних процесів нерідко є мікробні асоціації. Так, *Candida spp.* виділяють в асоціації з патогенним стафілококом (*S. aureus* та *S. epidermidis*) у новонароджених, частота виділення із зіву складала 35,0 %, пупочної рани – 16,3 %, носа – 9,6 % [18]. Мікстинфекція виявляється також у 56,0 % хворих на хронічні захворювання шкіри; мікробні асоціації ускладнюють перебіг atopічного дерматиту, екземи, псоріазу [19]. Встановлено також, що *C. albicans* та *S. aureus* проявляють синергізм у дослідженнях *in vivo* та здатні формувати полімікробні біоплівки [20].

Особливості спектра антимікробної дії похідного арилаліфатичних аміноспиртів сполуки КВМ-194, а саме вираз-

на інгібуюча активність відносно *Staphylococcus spp.* та *Candida spp.*, свідчать про необхідність вивчення ефективності сполуки в умовах *in vivo* для визначення перспективності розробки на її основі нового ефективного та безпечного антимікробного препарату.

## Висновки

1. В експериментах *in vitro* встановлено, що 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлорид (сполука КВМ-194) проявляє широкий спектр антимікробної дії, пригнічує ріст та

розмноження як бактерій, так і грибів.

2. Результати проведених досліджень свідчать, що найчутливішими до дії сполуки КВМ-194 є грампозитивні коки та палички. За ступенем активності сполука переважає або не поступається препаратам порівняння Ванкоміцину та Лінезоліду.

3. Експериментально доведено, що сполука КВМ-194 проявляє виразну антифунгальну активність відносно грибів роду *Candida* та дерматофітів (*T. mentagrophytes var. gypseum*), і за ступенем інгібуючої дії практично не поступається Флуконазолу.

1. World health statistics – 2014. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf?ua=1)
2. Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance – 2014. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1)
3. Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections / P. Vandeputte, S. Ferrari, A. T. Coste // International Journal of Microbiology. – 2012. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2012/713687/>
4. Howard S. J. Frequency and Evolution of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* Associated with Treatment Failure / S. J. Howard, D. Cerar, M. J. Anderson // Emerging Infectious Diseases. – 2009. – V. 15, № 7. – P. 1068–1076.
5. Синтез, антибактеріальна та протигрибкова активність четвертинних солей 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу / Ю. В. Короткий, Н. О. Вринчану, М. Л. Дронова [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 1. – С. 56–61.
6. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [Методические указания МУК 4.2.18-90-04] // Клини. Микроб. Антимикроб. Химиотер. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.
7. Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts; Eucast definitive document EDef 7.2 Revision. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.eucast.org/ast\\_of\\_fungi/methods\\_of\\_antifungal\\_susceptibility\\_testing/susceptibility\\_testing\\_of\\_yeasts/](http://www.eucast.org/ast_of_fungi/methods_of_antifungal_susceptibility_testing/susceptibility_testing_of_yeasts/)
8. Rex J. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi / J. Rex. – Wayne, PA : Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. – 25 p.
9. Activity of Linezolid against 3,251 Strains of Uncommonly Isolated Gram-Positive Organisms: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program / R. N. Jones, M. G. Stilwell, P. A. Hogan [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2007. – V. 51, № 4. – P. 1491–1493.
10. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms – 2015. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>
11. Eucast definitive document E.Def 4.1. Linezolid breakpoints. – 2000. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X%2814%2964132-X/pdf>
12. Goldstein E. J. C. Comparative *In Vitro* Activities of SMT19969, a New Antimicrobial Agent, against 162 Strains from 35 Less Frequently Recovered Intestinal Clostridium Species: Implications for Clostridium difficile Recurrence / E. J. C. Goldstein, D. M. Citron, K. L. Tyrrell // Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – V. 58, № 2. – P. 1187–1191.
13. Gorbach S. Pocket book of antimicrobial therapy and prevention / S. Corbach, J. M. Mensa, J. Gatell. – Williams and Wilkins, 1997. – 315 p.
14. MICs of Mutacin B-Ny266, Nisin A, Vancomycin, and Oxacillin against Bacterial Pathogens / M. Mota-Meira, G. Lapointe, C. Lacroix [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – V. 44, № 1. – P. 24–29.
15. Противогрибковые средства. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://lekmed.ru/info/stati/protivogribkovye-sredsta.html>
16. Саттон Д. Определение патогенных и условно-патогенных грибов / Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. ; пер. с англ. – Москва : Мир, 2001. – 486 с.
17. Santos D. A. Evaluation of Broth Microdilution Antifungal Susceptibility Testing Conditions for *Trichophyton rubrum* / D. A. Santos, J. S. Hamdan // J. Clin. Microbiol. – 2005. – V. 43, № 4. – P. 1917–1920.

18. Каплин Н. Н. Частота выделения *Candida spp.* от новорожденных и их биологические свойства / Н. Н. Каплин, Т. В. Ивахнюк, Ю. П. Ивахнюк // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 77.
19. Белоусова Т. А. Алгоритм наружной терапии дерматозов сочетанной этиологии / Т. А. Белоусова, М. В. Горячкина // Фармакотерапия в дерматовенерологии. – 2011. – № 5. – С. 146–152.
20. Harriott M. M. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* Form Polymicrobial Biofilms: Effects on Antimicrobial Resistance / M. M. Harriott, M. C. Noverr // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – V. 53, № 9. – P. 3914–3922.

**М. Л. Дронова, З. С. Суворова**

### **Антимікробна активність 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметилениміній)-2-пропанолу хлориду**

Поява та поширення антибіотикорезистентних мікроорганізмів та зниження ефективності проти-мікробної хіміотерапії свідчать про необхідність розробки нових ефективних та безпечних антимі-кробних препаратів. У цьому плані перспективними є похідні арилаліфатичних аміноспиртів, оскільки ці сполуки проявляють широкий спектр біологічної активності, у тому числі й антимікробну дію.

*Мета дослідження* – визначення антибактеріальної та антифунгальної активності та широти спектра похідного арилаліфатичних аміноспиртів 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметилениміній)-2-пропанолу хлориду.

Чутливість мікроорганізмів до дії сполуки визначали методом серійних розведень у рідких поживних середовищах і оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

Встановлено, що сполука проявляє широкий спектр антимікробної дії та здатна пригнічувати ріст і розмноження як бактерій, так і грибів. Найчутливішими до дії похідного арилаліфатичних аміноспиртів є грампозитивні коки та палички, а також гриби роду *Candida*, МІК у межах 0,2–10,0 мкг/мл.

Отримані результати свідчать про доцільність дослідження антимікробної активності сполуки в експериментах *in vivo* для визначення перспективності створення на її основі нового ефективного та безпечного антимікробного препарату.

*Ключові слова:* антибактеріальна активність, антифунгальна дія, похідні арилаліфатичних аміноспиртів

**М. Л. Дронова, З. С. Суворова**

### **Антимикробная активность 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметилениминий)-2-пропанола хлорида**

Появление и распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов и снижение эффективности противомикробной химиотерапии свидетельствуют о необходимости разработки новых эффективных и безопасных антимикробных средств. В этом плане перспективными являются производные арилалифатических аминоспиртов, поскольку эти вещества проявляют широкий спектр биологической активности, в том числе и антимикробное действие.

*Цель исследования* – изучение антибактериальной, антифунгальной активности и широты спектра производного арилалифатических аминоспиртов 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметилениминий)-2-пропанола хлорида.

Чувствительность микроорганизмов к действию соединения определяли методом серийных разведений в жидких питательных средах и оценивали по показателю минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

Установлено, что соединение проявляет широкий спектр антимикробного действия, способно подавлять рост и размножение как бактерий, так и грибов. Наиболее чувствительными к действию производного арилалифатических аминоспиртов оказались грамположительные кокки и палочки, а также грибы рода *Candida*, МИК в пределах 0,2–10,0 мкг/мл.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности исследования эффективности соединения в экспериментах *in vivo* для определения перспективности создания на его основе нового эффективного и безопасного антимикробного препарата.

*Ключевые слова:* антибактериальная активность, антифунгальное действие, производные арилалифатических аминоспиртов

**M. L. Dronova, Z. S. Suvorova**

### **Antimicrobial activity of the 1-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]-3-(N-benzyl hexamethyleneimino)-2-propanol chloride**

The emergence and spread of antibiotic-resistant strains of pathogens, and decline in antimicrobial chemotherapy efficacy demonstrate the need for the development of new drugs. One of the promising new classes of compounds are derivatives of arylaliphatic aminoalcohols with a wide spectrum of biological activities, including antimicrobial action.

---

---

*The aim of the presented study* was to investigate the spectrum of antibacterial and antifungal activity of arylaliphatic aminoalcohol derivative 1-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]-3-(N-benzyl hexamethyleneimino)-2-propanol chloride.

The antimicrobial activity of the compound was investigated by serial broth dilution method and evaluated by minimum inhibitory concentration (MIC).

The data obtained suggest a broad-spectrum antimicrobial action and compound's ability to inhibit the growth of both bacteria and fungi. Gram-positive cocci and rods, as well as fungi *Candida spp.*, appeared to be the most susceptible to the arylaliphatic aminoalcohol derivative, the MIC range 0,2–10,0 µg/ml. Our results indicate the promises of further *in vivo* research of the compound for the determination of its prospects for the development of new effective and safe antimicrobial drug.

*Key words: antibacterial activity, antifungal action, arylaliphatic aminoalcohol derivatives*

---

Надійшла: 23 вересня 2015 р.

**Контактна особа:** Дронова Марія Леонідівна, аспірант, відділ фармакології протимікробних засобів, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потье, м. Київ, 03680. Тел.: +38 0 44 456 83 32, +38 0 93 245 96 35. Електронна пошта: ml.dronova@gmail.com