УДК 615.214.21:579.8 DOI: 10.32352/0367-3057.4.19.11
Н. І. ГРИНЧУК (https://orcid.org/0000-0002-2069-5917),
Н. О. ВРИНЧАНУ (https://orcid.org/0000-0003-3450-2108), д-р мед. наук
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ТІОРИДАЗИНУ

Ключові слова: тіоридазин, похідні тіоридазну, антибактеріальна дія, мікроорганізми

N. HRYNCHUK (https://orcid.org/0000-0002-2069-5917),
N. VRYNCHANU (https://orcid.org/0000-0003-3450-2108)
SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF THIORIDAZINE

Key words: thioridazine, thioridazine derivatives, antibacterial action, microorganisms

Недивлячись на наявність в клінічній медицині достатньої кількості антимікробних препаратів, летальність від інфекційних захворювань не зменшується і становить у США 23 000, у Європі − 25 000, в Індії − близько 51 000 осіб [1–4]. Згідно з даними CDC (Centers for Disease Control and Prevention, 2013), тільки від інфекцій, зумовлених метицилінрезистентним штамом *Staphylococcus aureus*, помирає 11 000, від захворювань, спричинених *Clostridium difficile*, − 14 000 людей. Нині виявлено штами *Klebsiella pneumoniae*, стійкі до дії трьох антимікробних груп: фторхінолонів, цефалоспоринів третього покоління і аміноглікозидів [1].

Основна причина недостатньої ефективності антимікробних препаратів – формування резистентності у мікроорганізмів. Виникнення та поширення резистентних до дії антимікробних препаратів штамів збудників потребує низки заходів щодо стримання антибіотикорезистентності й підвищення ефективності антимікробної хіміотерапії. Одним із шляхів вирішення проблеми є розроблення та впровадження у клінічну практику препаратів із новим механізмом дії або здатних виявляти комплексний вплив на мікроорганізми.

Оскільки розроблення та впровадження нового лікарського засобу потребує значних матеріальних затрат (близько 2,7 млрд. доларів) і є тривалим процесом (до 10 років), все більше уваги приділяють препаратам неантимікробної дії, які виявляють пряму чи опосередковану дію на мікроорганізми [5–7]. Так, встановлено, що препарати доксапрам, амоксапін і трифлуоперазин підвищують виживаність тварин, інфікованих високовірулентним штамом *Yersinia pestis* CO92, впливаючи на імунну систему [8]. Прямий антимікробний ефект виявлено у препаратів різних фармакологічних груп, наприклад у нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), зокрема в ібупрофену [9]. Хоча концентрація препарату у системному кровотоці не сягає необхідної для прояву бактерицидного ефекту, ібупрофен у незначних концентраціях порушує функціонування ефлюксних помп, що призводить до зміни чутливості мікроорганізмів до дії антифунгальних препаратів. Виявляючи антибіоплівкову активність, ібупрофен може бути використаний для покриття протезів та імплантів [9].

Антимікробні властивості притаманні і психотропним препаратам, зокрема похідним фенотиазину [10–13]. Серед останніх широкий спектр антимікробної дії притаманний похідному піперидину − тіоридазину.

Мета роботи – узагальнити дані щодо антибактеріальної активності тіоридазину та його похідних для оцінки доцільності та перспективності створення на їх основі нових антибактеріальних препаратів.

© Н. І. Гринчук, Н. О. Вринчану, 2019

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження слугували наукові пошукові системи та бази даних. У роботі використано контент-аналіз даних, бібліосемантичний, наукометричний та системно-оглядовий методи дослідження.

Результати дослідження та обговорення

Похідні фенотиазину застосовують в медичній практиці тривалий час: із 1876 р. застосовується метиленовий синій, у 1943 р. у практичну медицину впроваджено димедрол, у 1947 р. − прометазол, більше 40 років застосовують у медицині і нейролептик тіоридазин. Окрім основного фармакологічного ефекту, тіоридазин здатен виявляти антимікробну активність, про що свідчать дані досліджень *in vitro* та *in vivo*. В експериментах *in vitro* встановлено, що до дії тіоридазину чутливі *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia, Mycobacterium avium* та інші мікроорганізми. Препарат є активним відносно *Plasmodium falciparum* (збудник малярії) та *Trypanosoma cruzi*, що спричинює сонну хворобу, хворобу Шагаса [14]. Дослідженнями антибактеріальної дії встановлено, що мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) тіоридазину відносно чутливих та полірезистентних штамів *M. tuberculosis* становить 6−32 мкг/мл [14] і за значенням МІК тіоридазин виявляє переваги перед піразинамідом (МІК 12 мкг/мл) [15]. Згідно з даними [16–18], $МІК_{50}$ щодо штамів *M. tuberculosis* H37Rv, резистентних до дії протитуберкульозних препаратів першої лінії (стрептоміцину, рифампіцину, ізоніазиду, етамбутолу та піразинаміду), становить 2,5 мкг/мл. Ефективність препарату *in vivo* доведено в експериментах на мишах за умови щоденного введення у діапазоні доз 0,05−0,5 мг (еквівалентно дозі, що застосовують для лікування психічних захворювань, 1 200 мг/день). При застосуванні тіоридазину у тварин впродовж 1 місяця відмічали значне зниження мікробного обсіменіння (> 5 lg) [16, 19]. Експерименти *in vitro* з використанням ліній макрофагів THP-1 та макрофагів людини, інфікованих *M. tuberculosis*, показали, що мінімальна бактерицидна концентрація (МБцК) тіоридазину становить 0,1 мкг/мл, бактерицидний ефект препарату реалізується впродовж 3 днів [20]. У фармакокінетичних дослідженнях встановлено, що концентрація тіоридазину в макрофагах перевищує таку в системному кровотоці (у 100 разів), що не забезпечує необхідну дозу для інгібування *M. tuberculosis* за межами макрофагів. Тобто, позамакрофагальна концентрація препарату є нижчою за необхідну для прояву антимікробної активності при застосуванні у дозах, які використовують для стандартної терапії.

В експериментах *in vivo* встановлено, що при інфікуванні організму *M. tuberculosis* відбувається взаємодія з рецептором плазматичної мембрани макрофага, інвагінація комплексу «рецептор-мікобактерія» та утворення фаголізосоми [21]. Для активації гідролаз необхідно низьке значення pH, яке створюється везикулярними АТФазами. При дії тіоридазину спостерігається пригнічення Ca^{2+}-залежних каналів (L-тип), що супроводжується значним збільшенням рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+}. Накопичення кальцію у цитоплазмі макрофагів спричинює непряме підкислення фаголізосоми (рис. 1). Таким чином, тіоридазин впливає на транспортні системи *M. tuberculosis*, запобігає втраті клітиною іонів кальцію, що призводить до непрямого підкислення цитоплазми та активації гідролітичних ферментів.

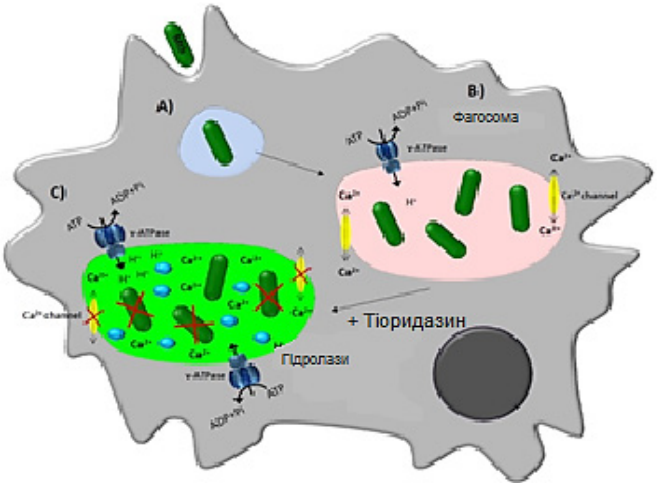

Рис. 1. **Схематичне зображення внутрішньоклітинної активності тіоридазину [22]**

А − інфікований макрофаг

Механізм дії тіоридазину відносно *M. tuberculosis* зумовлений впливом на клітинну оболонку мікобактерій, інактивацією кальмодуліну − білка кальцієвого транспорту [14]. Встановлено, що тіоридазин, як і інші фенотиазини, інгібує специфічну NADH-дегідрогеназу II типу *M. tuberculosis* (НАДФ H_2 дегідрогенази) [23]. Ймовірність розвитку стійкості *M. tuberculosis* до препарату незначна [20]. В експериментах з клінічними штамами *M. tuberculosis*, резистентними до дії ізоніазиду, встановлено, що тіоридазин у незначних та клінічно значимих концентраціях нівелює резистентність до дії як ізоніазиду, так і інших протитуберкульозних засобів, що зумовлено впливом на ефлюксні помпи бактерій [24]. В терапевтичних та нижчих концентраціях тіоридазин та інші фенотиазини нівелюють резистентність мікобактерій до дії препаратів першої лінії, що дає змогу застосовувати їх у низьких дозах [25].

Через здатність тіоридазину накопичуватись у макрофагах, препарат інгібує фагоцитовані клітини *M. tuberculosis* у дозах, які складають 10−20% від дози при пероральному застосуванні [20]. Експериментально встановлено, що тіоридазин підвищує активність ізоніазиду відносно чутливих та резистентних до дії цього препарату штамів мікобактерій (рис. 2). Резистентність до дії тіоридазину у антибіотикорезистентних штамів *M. tuberculosis* не формується [20].

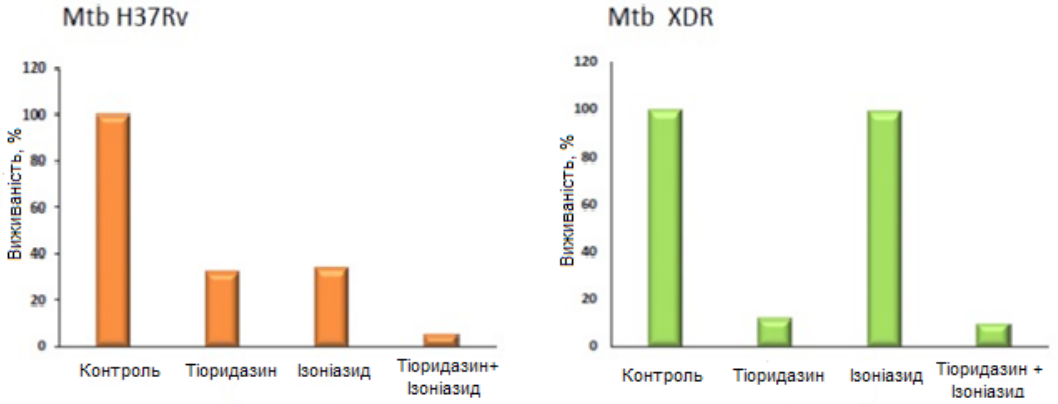

Рис. 2. **Вплив тіоридазину на внутрішньоклітинну виживаність *M. tuberculosis* в макрофагах людини протягом 3-го дня після інфекції [22]**

Mtb H37Rv та Mtb XDR − штами *M. tuberculosis*

Для встановлення спектра антибактеріальної активності тіоридазину проведено дослідження щодо чутливості до його дії інших мікроорганізмів, зокрема *S. aureus.* Результати проведених експериментів показали, що тіоридазин інгібує ріст та розмноження метицилінчутливих (*MSSA*) та метицилінрезистентних (*MRSA*) штамів золотистого стафілококу, МІК відносно *MRSA* в межах 16−50 мкг/мл [26]. Окрім прямої антибактеріальної дії тіоридазин здатен у субінгібуючих концентраціях (0,25 та 0,5 МІК) підвищувати активність антибіотиків, при цьому МІК норфлоксацину знижується у 2−8 разів, оксациліну − з > 500 мкг/мл до 10 мкг/мл [27]. Окрім того встановлено, що препарат у субінгібуючих концентраціях пригнічує ділення фагоцитованих клітин *MRSA* (рис. 3), впливає на мембранний апарат мікробної клітини, що призводить до лізису бактерій вже впродовж 6 год дії [28] (рис. 4). Зміни в ультраструктурі клітин золотистого стафілококу подібні до таких, що спостерігаються при дії β-лактамних антибіотиків [14, 28].

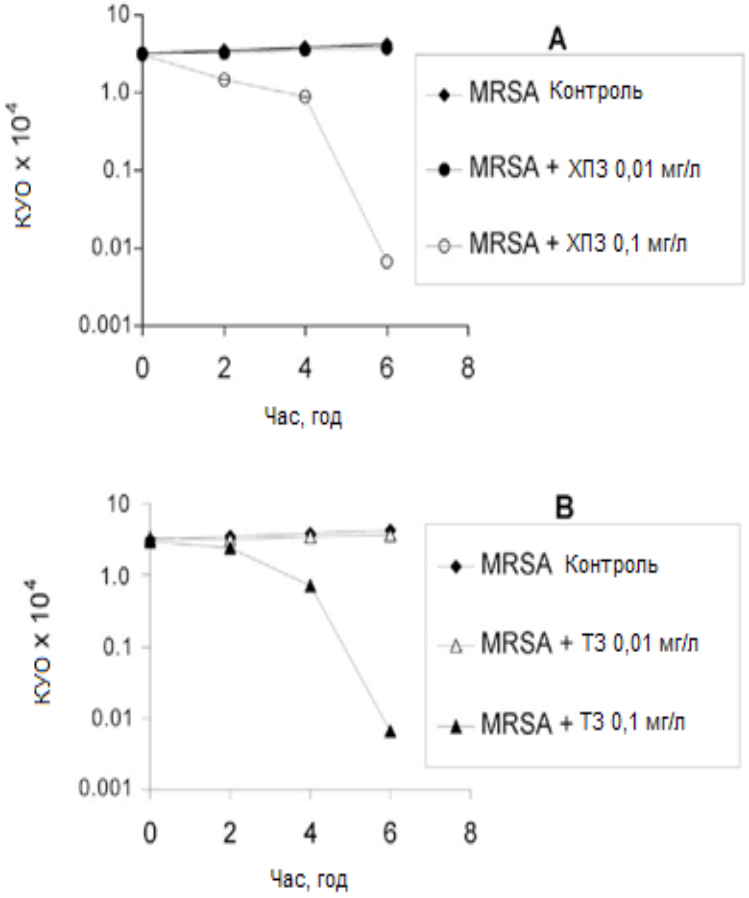

Рис. 3. **Вплив тіоридазину (0,1 та 0,01 мкг/мл) на фагоцитований *MRSA* [28]**
ХПЗ – хлорпромазин, ТЗ – тіоридазин

Ефективність тіоридазину доведена в експериментах *in vivo*, зокрема при шкірній інфекції та сепсисі, зумовленими *S. aureus* [29]. Введення препарату у дозі 10 мг/кг запобігало розповсюдженню місцевого гнійно-запального процесу, а при генералізованій інфекції у мишей, спричиненій як *MSSA*, так і *MRSA*, сприяло підвищенню специфічної дії доксицикліну ($p < 0,001$ порівняно з монотерапією). Зазначений терапевтичний ефект не перевищує дію ванкоміцину [29, 30].

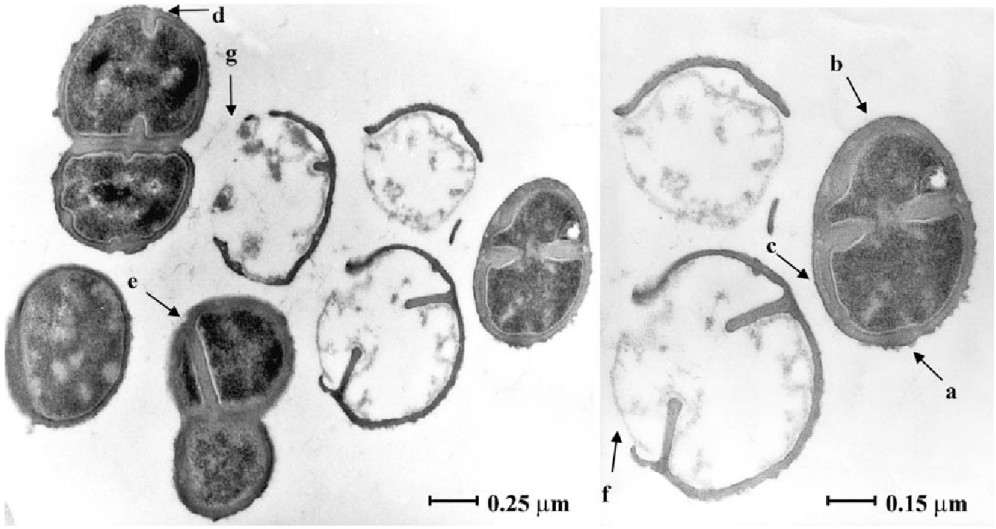

Рис. 4. **Вплив тіоридазину (20 мкг/мл) на ультраструктуру *MRSA* після 18 годин інкубації [28]:**
випинання клітинної стінки (*a*); потовщення клітинної стінки та клітинних перетинок (*b*); порушення структури внутрішньої частини клітинної стінки (*c*); утворення поперечних стінок без відокремлення реплікованих клітин (*d*); асиметричне формування поперечних стінок (*e*); часткова втрата клітинної стінки (*f*); лізис (*g*)

Окрім антибактеріальної дії, тіоридазин виявляє активність відносно плазмодій (*P. falciparum*) та трипаносом (*Trypanosoma* spp.). Інгібуюча концентрація відносно *P. falciparum* у плазмі крові є клінічно досяжною, EC_{50} становить 2,6 мкг [14]. Вплив тіоридазину на *Trypanosoma* spp. зумовлений пригніченням двох ключових ферментів: трипанотіон редуктази та дигідроліпоамід дегідрогенази. При дії тіоридазину спостерігаються також зміни у мітохондріях внаслідок утворення вільних радикалів [31]. Тіоридазин сприяв підвищенню виживанню тварин з хворобою Шагаса, покращував функцію серця у гострій та хронічній фазі захворювання [32, 33].

Виразна антибактеріальна активність тіоридазину спонукала хіміків-синтетиків до синтезу похідних тіоридазину з виразною антимікробною активністю та мінімальними проявами токсичності. Так, встановлено, що α-(2-діазо-6-заміщені бензотіазоліл)-6-заміщені бензофенотиазини здатні пригнічувати ріст та розмноження *P. aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella* spp. та *S. aureus*, зони затримки росту сполук в межах 7−27 мм, залежно від виду мікроорганізму. За інгібуючим ефектом деякі вперше синтезовані сполуки не поступаються антибактеріальним засобам, зокрема цефтазидиму та стрептоміцину [34].

У дослідженнях *in vitro* та *ex vivo* продемонстрована протитуберкульозна активність нових похідних тіоридазину: МІК сполук відносно *M. tuberculosis* коливається в межах 5−> 20 мг/л [18]. Серед досліджених сполук виявлено речовини, які не поступаються тіоридазину за значенням МІК та переважають за здатністю підсилювати фагоцитозну активність макрофагів (загибель бактерій реєстрували на 1 добу, у тіоридазину − на 3 добу) [18].

Антибактеріальну активність виявлено у похідних тіоридазину, синтезованих шляхом заміни піперидинового або фенотиазинового фрагментів [35]. В експериментах *in vitro* встановлено, що МІК відносно еталонних та клінічних штамів *Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium bovis* та *M. tuberculosis* в межах 1,6−32 мкг/мл. Серед досліджених речовин найбільш активна − 1-(2-(піперидин-

2-іл)етил)-1Н-індол. Сполука за інгібуючою дією не поступалася або перевершувала тіоридазин, а згідно з результатами досліджень цитотоксичності є менш токсичною (у 15 разів) [35].

Експериментально встановлено, що механізм антибактеріальної активності похідних тіоридазину (*E. coli, Salmonella, Enteritidis, Enterococcus faecalis* та *S. aureus*) пов'язаний із впливом на ефлюксні помпи мікроорганізмів [36, 37].

Таким чином, наведені дані щодо антибактеріальної активності тіоридазину та його похідних свідчать, що лікарські засоби неантимікробної дії з різних фармакотерапевтичних груп виявляють виразну антибактеріальну активність і можуть бути джерелом поповнення арсеналу протимікробних препаратів. Встановлені параметри фармакокінетики, дані щодо переносимості, отримані у І фазі клінічних випробувань, дають можливість оцінити ефективність лікарського засобу у наступній, ІІ фазі, що значно скорочує тривалість досліджень та матеріальні витрати на всіх етапах впровадження в медичну практику.

Висновки

1. Нейролептик тіоридазин окрім основного фармакологічного ефекту виявляє антибактеріальну активність щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. До спектра його дії входять метицилінчутливі (*MSSA*) та метицилінрезистентні (*MRSA*) штами золотистого стафілококу, *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa*, *S. maltophilia, M. tuberculosis.*

2. До дії тіоридазину чутливі найпростіші (*P. falciparum*) та паразитичні одноклітинні організми (*Trypanosoma* spp.), що доведено в експериментах *in vitro* та *in vivo*.

3. Серед похідних тіоридазину виявлено менш токсичні, ніж тіоридазин, сполуки з широким спектром антибактеріальної дії.

4. Одним із механізмів антибактеріальної активності тіоридазину та його похідних є вплив на ефлюксні помпи, що забезпечить повільне формування резистентності мікроорганізмів до їх дії.

5. Наявність у похідних тіоридазину антибактеріальних властивостей свідчать про доцільність поглиблених досліджень із метою оцінки перспективності розроблення на їх основі ефективних та безпечних лікарських засобів антимікробної дії.

Список використаної літератури

1. *Chaudhary A. S.* A review of global initiatives to fight antibiotic resistance and recent antibiotics′ discovery // Acta Pharmaceutica Sinica B.− 2016.− V. 6, N 6. − P. 552−556. http://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.06.004

2. *Gelband H., Miller-Petrie M., Pant S. et al.* The state of the world's antibiotics 2015. – Washington: Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, 2015. – 79 с.

3. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Електронний ресурс] // European Centre for Disease Prevention and Control. – 2014. – Режим доступу: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/ antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf

4. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Електронний ресурс]. – 2013. – Режим доступу: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf

5. *Kalayci S.* Non-antibiotics: psychotropic drugs // EC Microbiology. – 2017. – V. 10.1. − P. 19−21.

6. *Vandevelde N. M., Tulkens P. M., Van Bambeke F.* Modulating antibiotic activity towards respiratory bacterial pathogens by co-medications: a multi-target approach // Drug Discov. Today. – 2016. – V. 21, N 7. – P. 1114–1129. http://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.04.001

7. *Prasad V., Mailankody S.* Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval // JAMA Intern Med. − 2017. − V. 177, N 11. − P. 1569–1575. http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601

8. *Andersson J. A., Fitts E. C., Kirtley M. L. et al.* New role for FDA-approved drugs in combating antibiotic-resistant bacteria // Antimicrob Agents Chemother. − 2016. − V. 60, N 6.− P. 3717−3729. http://doi.org/10.1128/AAC.00326-16.

9. *Obad J., Šuškovic J., Kos B.* Antimicrobial activity of ibuprofen: new perspectives on an «Old» non-antibiotic drug // Eur. J. Pharmac. Sci. − 2015. − V. 71. − P. 93–98. http://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.011

10. *Varga B., Csonka A., Csonka A.* Possible biological and clinical applications of phenothiazines // Anticancer res. − 2017. − V. 37, N 11. − P. 5983−5993. http://doi.org/10.21873/anticanres.12045

11. *Dastidar S. G., Kristiansen J. E., Molnar J., Amaral L.* Role of phenothiazines and structurally similar compounds of plant origin in the fight against infections by drug resistant bacteria // Antibiotics. – 2013. – V. 2, N 1. – P. 58–72. http://doi.org/10.3390/antibiotics2010058

12. *Aybey A., Usta A., Demirkan E.* Effects of psychotropic drugs as bacterial efflux pump inhibitors on *quorum sensing* regulated behaviors // J. Microbiol. Biotech. Food Sci. – 2014. – V. 4, N 2. – P. 128–131. http://doi.org/10.15414/jmbfs.2014.4.2.128-131

13. *Kalayci S., Sahin F., Selami D.* Antimicrobial properties of various psychotropic drugs against broad range microorganisms // Current Psychopharmacology. – 2014. – V. 3. – P. 195–202. http://doi.org/10.2174/2211556004666150520230121

14. *Thanacoody H. K. R.* Thioridazine: resurrection as an antimicrobial agent? // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2007. – V. 64, N 5. – P. 566–574. http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03021.x

15. *Conte J. E., Barriere S. L.* Manual of antibiotics and infectious diseases. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1988.

16. *Alsaad N., Wilffert B., van Altena R. et al.* Potential antimicrobial agents for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Eur. Respiratory J. –2014. – V. 43. – P. 884–897. http://doi.org/10.1183/09031936.00113713

17. *Amaral L., Molnar J.* Mechanisms by which thioridazine in combination with antibiotics cures extensively drug-resistant infections of pulmonary tuberculosis // *In Vivo*. – 2014. – V. 28. – P. 267–272.

18. *Martins M., Schelz Z., Martins A. et al*. *In vitro* and *ex vivo* activity of thioridazine derivatives against *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2007. – V. 29, N 3. – P. 338–340. http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.10.013

19. *Martins M., Viveiros M., Kristiansen J. E. et al*. The curative activity of thioridazine on mice infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *In Vivo*. – 2007. – V. 21. – P. 771–775.

20. *Ordway D., Viveiros M., Leandro C., et al.* Clinical concentrations of thioridazine kill intracellular multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – V. 47. – P. 917–922. http://doi.org/10.1128/AAC.47.3.917-922.2003

21. *Pieters J. Mycobacterium tuberculosis* and the macrophage: maintaining a balance // Cell Host Microbe. – 2008. – V. 3, N 6. – P. 399−407. http://doi.org/10.1016/j.chom.2008.05.006

22. *Amaral L., Viveiros M*. Thioridazine: a non-antibiotic drug highly effective, in combination with first line anti-tuberculosis drugs, against any form of antibiotic resistance of *Mycobacterium tuberculosis* due to its multi-mechanisms of action // Antibiotics (Basel). – 2017. – V. 6, N 1. http://doi.org/10.3390/antibiotics6010003

23. *Weinstein E. A., Yano T., Li L. S. et al.* Inhibitors of type II NADH: menaquinone oxidoreductase represent a class of antitubercular drugs // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – V. 102. – P. 4548–4553. http://doi.org/10.1073/pnas.0500469102

24. *Machado D., Couto I., Perdigão J. et al.* Contribution of efflux to the emergence of isoniazid and multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // PLoS ONE. – 2012. – V. 7, N 4. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0034538

25. *Viveiros L., Amaral L*. Enhancement of antibiotic activity against poly-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* by phenothiazines // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2001. – V. 17, N 3. – P. 225−228.

26. *Ordway D., Viveiros M., Leandro C. et al.* Intracellular activity of clinical concentrations of phenothiazines including thioridiazine against phagocytosed *Staphylococcus aureus* // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2002. – V. 20. – P. 34–43. http://doi.org/10.1016/S0924-8579(02)00110-3

27. *Kristiansen M. M., Leandro C., Ordway D. et al.* Phenothiazines alter resistance of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (MRSA) to oxacillin *in vitro* // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2003. – V. 22. – P. 250–253. http://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00200-0

28. *Martins M., Bleiss W., Marko A. et al.* Clinical concentrations of thioridazine enhance the killing of intracellular methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an *in vivo*, *ex vivo* and electron microscopy study // *In Vivo*. – 2004. – V. 18 – P. 787–794.

29. *Hahn B. L., Sohnle P. G.* Effect of thioridazine on experimental cutaneous staphylococcal infections // *In Vivo*. – 2014. – V. 28. – P. 33−38.

30. *Stenger M., Hendel K., Bollen P. et al.* Assessments of thioridazine as a helper compound to dicloxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: *in vivo* trials in a mouse peritonitis model // PLoS One. – 2015. – V. 10, N 8. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0135571

31. *Rivarola H. W., Paglini-Oliva P. A. Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase inhibitors: phenothiazines and related compounds modify experimental Chagas' disease evolution // Curr. Drug. Targets. Cardiovasc. Haematol. Disord. – 2002. − V. 2. – P. 43–52. http://doi.org/10.2174/1568006023337745

32. *Rivarola H. W., Fernandez A. R., Enders J. E. et al.* Thioridazine treatment modifies the evolution of *Trypanosoma cruzi* infection in mice // Ann. Trop. Med. Parasitol. – 1999. – V. 93. – P. 695–702.

33. *Bustamante J. M., Presti M. S., Rivarola H. W. et al.* Treatment with benznidazole or thioridazine in the chronic phase of experimental Chagas disease improves cardiopathy // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2007. – V. 29. – P. 733–737. http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.01.014

34. *Swarnkar P. K., Kriplani P., Gupta G. N. et al.* Synthesis and antibacterial activity of some new phenothiazine derivatives // E-Journal of Chemistry.− 2007.− V. 4, N 1. – P. 14– 20. http://doi.org/10.1155/2007/402673

35. *Scalacci N., Brown A. K., Pavan F. R. et al.* Synthesis and SAR evaluation of novel thioridazine derivatives active against drug-resistant tuberculosis // Inter. J. Antimicrobial Agents. − 2017. − V. 127. – P. 147−158. http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.042

36. *Takács D., Cerca P., Martins A. et al.* Evaluation of forty new phenothiazine derivatives for activity against intrinsic efflux pump systems of reference *Escherichia coli, Salmonella enteritidis, Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* strains // *In Vivo*. − 2017. − V. 25, N 5. – P. 719−724.

37. *Kristiansen M. M., Leandro C., Ordway D. et al.* Thioridazine reduces resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by inhibiting a reserpine-sensitive efflux pump // *In Vivo*. – 2006. – V. 20, N 3. – P. 361−366.

Надійшла до редакції 10 травня 2019 р.
Прийнято до друку 24 червня 2019 р.

Н. І. Гринчук (https://orcid.org/0000-0002-2069-5917),
Н. О. Вринчану (https://orcid.org/0000-0003-3450-2108)
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ТІОРИДАЗИНУ

Ключові слова: тіоридазин, похідні тіоридазну, антибактеріальна дія, мікроорганізми

А Н О Т А Ц І Я

Виникнення та розповсюдження антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів знижує ефективність антибіотикотерапії та потребує пошуку шляхів вирішення проблеми, одним із яких є оцінка антимікробних властивостей у препаратів різних фармакологічних груп.

Мета роботи – узагальнити дані щодо антибактеріальної активності тіоридазину та його похідних для оцінки доцільності та перспективності створення на їх основі нових антибактеріальних препаратів.

У роботі наведено дані літератури щодо впливу тіоридазину на збудник туберкульозу, антистафілококової активності, чутливості найпростіших та паразитичних одноклітинних організмів до дії препарату.

Антибактеріальну активність препарату встановлено в дослідженнях *in vitro* з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації відносно грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, *ex vivo* − з використанням ліній макрофагів THP-1, а також в експериментах *in vivo* на мишах.

Встановлено, що нейролептик тіоридазин характеризується виразною протитуберкульозною активністю, механізм дії пов'язаний із впливом на клітинну оболонку *M. tuberculosis*, інактивацією калмодуліну та інгібуванням специфічної NADH-дегідрогенази II типу. Дані літератури свідчать, що тіоридазин здатен підвищувати активність ізоніазиду відносно чутливих та резистентних до його дії штамів мікобактерій. Резистентність до тіоридазину у антибіотикорезистентних штамів *M. tuberculosis* не формується.

Препарат характеризується здатністю пригнічувати ріст та розмноження як метицилінчутливих (*MSSA*), так і метицилінрезистентних (*MRSA*) штамів золотистого стафілококу, що доведено в експериментах *in vitro*. Ефективність тіоридазину доведено в експериментах *in vivo* при шкірній інфекції та сепсисі, зумовлених *S. aureus*. Антимікробна дія препарату спостерігається також щодо плазмодій (*P. falciparum*) та трипаносом (*Trypanosoma* spp.).

У теперішній час здійснюється синтез похідних тіоридазину для виявлення сполук із виразною антибактеріальною дією. За інгібуючим ефектом деякі вперше синтезовані сполуки не поступаються або перевершують такий тіоридазину.

Таким чином, наведені дані свідчать, що лікарські засоби різних фармакологічних груп, зокрема засоби, що впливають на нервову систему − тіоридазин та його похідні, можуть бути джерелом поповнення арсеналу протимікробних препаратів для боротьби з такими загрозливими інфекціями, як туберкульоз та захворюваннями, спричиненими полірезистентними штамами мікроорганізмів.

Н. И. Грынчук (https://orcid.org/0000-0002-2069-5917),
Н. О. Врынчану (https://orcid.org/0000-0003-3450-2108)
ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

АНТИБАКТЕРИАЛЬНИЕ СВОЙСТВА ТИОРИДАЗИНА

Ключевые слова: тиоридазин, производные тиоридазина, антибактериальное действие, микроорганизмы

А Н Н О Т А Ц И Я

Возникновение и распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов снижает эффективность антибиотикотерапии и требует поиска путей решения проблемы, одним из которых является изучение антимикробных свойств у препаратов различных фармакологических групп.

Цель работы − обобщить данные об антибактериальной активности тиоридазина и его производных для оценки целесообразности и перспективности создания на их основе новых антибактериальных препаратов.

В работе приведены данные литературы о влиянии тиоридазина на возбудитель туберкулеза, антистафилококовой активности, чувствительности плазмодий и трипаносом.

Антибактериальная активность препарата установлена в исследованиях *in vitro* с определением МПК в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, *ex vivo* − с использованием линий макрофагов, а также в экспериментах *in vivo* на мышах.

Установлено, что нейролептик тиоридазин характеризуется выраженной противотуберкулезной активностью, механизм действия связан с влиянием на клеточную оболочку *M. tuberculosis*, инактивацией калмодулином и ингибированием специфической NADH-дегидрогеназы II типа. Данные литературы свидетельствуют, что тиоридазин способен повышать активность изониазида по отношению к чувствительным и резистентным к его действию штаммам микобактерий. Установлено, что резистентность к тиоридазину у антибиотикорезистентных штаммов *M. tuberculosis* не формируется.

Препарат характеризуется способностью подавлять рост и размножение как метицилин чувствительных (*MSSA*), так и метицилинрезистентних (*MRSA*) штаммов золотистого стафилококка, что доказано в экспериментах *in vitro*. Эффективность тиоридазина доказана в экспериментах *in vivo* при кожной инфекции и сепсисе, вызванных *S. aureus*. Антимикробное действие препарата наблюдается также в отношении плазмодий (*P. falciparum*) и трипаносом (*Trypanosoma* spp.).

В настоящее время осуществляется синтез производных тиоридазина для выявления соединений с выраженным антибактериальным действием. По ингибирующему эффекту некоторые впервые синтезированые соединения не уступают или превосходят такой тиоридазина.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что лекарственные средства разных фармакологических групп, в том числе препараты, влияющие на нервную систему − тиоридазин и его производные, могут быть источником пополнения арсенала противомикробных препаратов для борьбы с такими угрожающими инфекциями, как туберкулез и заболевания, вызванные полирезистентными штаммами микроорганизмов.

N. Hrynchuk (https://orcid.org/0000-0002-2069-5917),
N. Vrynchanu (https://orcid.org/0000-0003-3450-2108)
SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF THIORIDAZINE

Key words: thioridazine, thioridazine derivatives, antibacterial action, microorganisms

A B S T R A C T

The emergence and spread of antibiotic-resistant strains of microorganisms reduces the effectiveness of antibiotic therapy and requires finding solutions to problems, one of which is the study of antimicrobial properties in drugs of various pharmacological groups.

The purpose of the work was to summarize the data on the antibacterial activity of thioridazine and its derivatives to determine the feasibility and prospects of creating new antibacterial drugs on their basis.

The paper presents literature data on the effects of thioridazine on the causative agent of tuberculosis, antistaphylococcal activity, susceptibility of plasmodium and trypanosoma.

The antibacterial activity of the drug was established within *in vitro* studies with the determination of MIC towards gram-positive and gram-negative microorganisms, *ex vivo* using macrophage lines, as well as within *in vivo* experiments on mice.

It is established that the neuroleptic thioridazine is characterized by pronounced anti-tuberculosis activity, the mechanism of action is associated with the impact on the cell membrane of *M. tuberculosis*, inactivation by calmodulin and inhibition of specific NADH-dehydrogenase type II.

The literature data indicate that thioridazine is able to increase the activity of isoniazid against the strains of mycobacteria that are susceptible and resistant to its action. It has been established that resistance to thioridazine in antibiotic-resistant *M. tuberculosis* strains is not formed.

The drug is characterized by its ability to inhibit the growth and reproduction of both methicylin-sensitive (*MSSA*) and methicilin-resistant (*MRSA*) strains of *Staphylococcus aureus*, which has been proven within *in vitro* experiments.

The effectiveness of thioridazine has been proven within *in vivo* experiments in case of skin infection and sepsis caused by *S. aureus*. Antimicrobial effect of the drug is also observed towards to plasmodium (*P. falciparum*) and trypanosomes (*Trypanosoma* spp.).

Currently, the synthesis of thioridazine derivatives is carried out to identify compounds with a pronounced antibacterial effect. Some of the first synthesized compounds are not inferior or superior to thioridazine by the inhibitory effect.

Thus, these data suggest that drugs of different pharmacological groups, including drugs that affect the nervous system − thioridazine and its derivatives, can be a source of replenishment of the arsenal of antimicrobial drugs to control such threatening infections as tuberculosis and diseases caused by polyresistant strains of microorganisms.

Електронна адреса для листування з авторами: natali72grynchuk@gmail.com
(Гринчук Н. І.)