

PRION-PROTEIN AND ITS ISOFORMS IN LEUKOCYTES OF CATTLE BLOOD

Verbitskiy P.I., Petruch I.M., Vlizlo V.V., Ostapiv D.D.

Institute of Animal Biology of UAAS, Lviv

It was established prion-protein and its isoforms in leukocytes of cattle blood, which may be a pre-condition of elaboration of spongiform encephalopathy vital methods for diagnostics and infection prion strain identification.

УДК 547.831:615.28

ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ЧЕТВЕРТИННИХ ПОХІДНИХ СОЛЕЙ ХІНОЛІНІЇ

Волянський А.Ю.

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України,
м. Харків Україна

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.

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, антисептиків та дезінфектантів сьогодні вельми актуальна [1, 2, 6, 7].

Матеріали і методи. Четвертинні похідні солей хінолінію синтезовані і охарактеризовані з фізико-хімічної точки зору на кафедрі органічної хімії Буковинського державного університету ім. Ю.Федьковича. Досліджувані сполуки являють собою мілкокристалеві різнокольорові 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 (*Staph. aureus* 209-P, *E.coli* 365, *B.pertus vulgaris* 409, *Ps.aeruginosa* 128, *B.fragilis* 136, *C.diphtheriae* PW-8, *Candida albicans* 688). У випадках використання окрім води других розчинників хімічних сполук паралельно з основним дослідом ставили з ними контролю.

Одержані результати та їх 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 виражено (ріст кишкової палички затримується з'єднаннями в дозах 31,2-250,0 мкг/мл, протеїв і синьогнійної палички - 31,2 - 250,0 мкг/мл); корінебактерії і неспорові анаероби виявили помірну чутливість до хлорвміщуючих четвертинних солей хінолінію (МЗК - від 1,0 до 62,5 мкг/мл). У таблиці 1 підсумовані дані щодо впливу зазначених сполук на випробувані 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, корінебактерій і кандид з подовженням вуглеводного ланцюга замісника біля гетероатома азоту, що особливо помітно у сполук під шифром 5-12.

2 - і 4 - стирілхінолінієві солі виявилися досить активними у відношенні щодо стафілококів, корінебактерій і дріжджоподібних грибів (МЗК у межах від 0,12 до 31,2 мкг/мл). Більш вираженим впливом на грампозитивні мікроорганізми володіють похідні хінальдинію (сполуки 13-24) і лепідинію (сполуки 30 - 57) у порівнянні з заміщеними біля атома азоту хінолінового ядра диметиламіністи-

Таблиця 1 – Протимікробна активність хлорвміщуючих четвертинних солей хіноліну, включаючих залишок диметиланіліну

Шифр хімічної сполуки	Мікроорганізми					
	Staph.aureus 209-P	E.coli 365	B.prteus 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
2	0,5	125,0	62,5	62,5	7,8	15,6
3	15,6	125,0	125,0	125,0	15,6	31,2
4	2,0	62,5	125,0	125,0	15,6	3,9
5	1,0	62,5	125,0	250,0	15,6	3,9
6	0,5	62,5	62,5	62,5	3,9	15,6
7	0,5	125,0	125,0	125,0	2,0	3,9
8	0,5	250,0	500,0	250,0	2,0	7,8
9	0,25	125,0	125,0	250,0	2,0	2,0
10	1,0	62,5	62,5	125,0	3,9	3,9
11	0,25	62,5	125,0	500,0	15,6	0,25
12	0,25	125,0	125,0	500,0	15,6	1,0

Таблиця 2 – Протимікробна активність четвертинних солей 2- та 4- диметиламіностириліхінолінію

Шифр хімічної сполуки	Мікроорганізми						
	Staph.aureus 209-P	E.coli 365	B.prteus vulgaris 409	Ps.aeruginosa 128	B.fragilis 136	C.diphtheriae PW-8	Candida albicans 688
	Мінімальна затримуюча ріст мікроорганізмів концентрація, мкг/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
31	0,5	125,0	500,0	250,0	62,5	15,6	31,2

1	2	3	4	5	6	7	8
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 стирилхіноліну

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

рилхінолінійовими похідними (сполуки 25 - 29). При цьому встановлена деяка залежність ступеню протимікробної активності солей стирилхінолінію від довжини вуглеводного ланцюга алкільного заступника. Грамнегативні бактерії виявилися більш чутливими до хлор- і йодовміщуючим 2(4)-стирилхінолінійовим солям, чим 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 стирилхінолінія в ряді випадків виявилися досить активними у відношенні грампозитивних бактерій і грибів (табл. 3). Так, 1-феніл-4-біс-2, 2 (п-диметиламінофеніл) ацетил хіноліній 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 аелірованих кілець. Так, більш виражена протистафілококова і протикандидозна дія виявилась у сполук 55, 56, 63 і 64, які містять о-тіюфеніленове кільце, у порівнянні з сполуками 57, 58 і 62, що включають у молекулі о-феніленове кільце. Досить цікавим, на наш погляд, є факт приблизно однакової активності у відношенні грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів 3-(п-диметиламіно)стирил пірідо-[3,2,1 -j,k] карбозолій хлориду (сполука 58). Цілковито ймовірно підвищення ступеня протимікробної дії в цьому випадку зв'язано з наявністю в якості замісника в положенні R 4 ацетильної 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 використовуваними 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, 2005. - С. 21 - 24.
3. Перепичка М.П. Протимікробная активность и биологическое действие новых азот- и железосодержащих соединений, включающих хинолиновые и ферроцилиновые фрагменты // автореф. дисс. канд. мед. наук. - Минск, 1990. - 121 с.
4. Присяжнюк П.В., Патратий В.К., Проданчук Н.Г. Синтез и противомикробные свойства некоторых производных хинолина // хим. фарм. Журнал. - 1998. - №4. - С. 440 - 444.
5. Державна фармакопея України. - 2001. - 420с.
6. Groschol D., Kramer A., Krasilnicov A.P. Antiseptics and disinfection // Zbl Hyg Umweltmed. - 2007. - P.526 - 532.
7. Kramer A., Groschel D., Hingst H., Rotter W., Weffen W. Decamethoxin // Klinische Antiseptik. - Berlin, Heidelberg. - 2006 - P. 450 - 468.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW 4-ED QUINOLINIUM SALTS DERIVATIVES

Volansky A.Yu.

Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of AMSU, Kharkiv

The degree and spectrum of antimicrobial activity of 4-ed quinolinium salts derivatives has been determined. The activity of quinolinium compounds to grampositive bacteria and Candida is more expressed. The dependence «activity - structure» at the majority quinolinium derivatives of new synthesis has been determined.