

### Розділ 3. Ветеринарна мікробіологія

В опытах на лабораторных животных показано, что наиболее эффективной лечебной дозой препарата «Тубазид-МАСКГ» является 10 мг/кг.

#### Выводы.

1. В ходе экспериментальных исследований нового препарата против туберкулеза было установлено, что данный супрамолекулярный комплекс «Тубазид-МАСКГ» обладает бактериостатическими и бактерицидными свойствами в отношении изученных штаммов МБТ *M. bovis* и *M. tuberculosis* в концентрациях 1,0 % и 2,0 %.

2. Результаты проведенных гистологических исследований позволяют заключить, что «Тубазид-МАСКГ» в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг является безопасным средством.

3. Установлено, что длительное его применение не вызывает заметных структурных деструкций или повреждений, и этот препарат может быть рекомендован для дальнейших клинических испытаний.

4. В опытах на лабораторных животных показано, что наиболее эффективной лечебной дозой препарата «Тубазид-МАСКГ» является 10 мг/кг.

#### Список литературы

1. Клименко, М.Т. Биологические особенности микобактерий туберкулеза, полирезистентных к противотуберкулезным препаратам / М.Т. Клименко // Проблемы туберкулеза. – 1984 – № 12. – С. 60-63.
2. Мамадуллаев, Г.Х. Проблемы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Мониторинг распространения и предотвращения особо опасных болезней животных // Материалы Международн. научн. конф. – Самарканд, 2001. С. 101-103.
3. Першин, Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии – М., «Медицина» – 1971. – С. 171-184.
4. Приймак, А.А. и др. Тенденция в развитии лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 1985. – №8 – С. 49-51
5. Суркова, Л.К., Дюсюмикеева, М.И., Васильевский, А.Г. Определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в очаге туберкулезного воспаления // Рубрика 76.29.53. НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РФ. 2003.

### RESULTS OF STUDY OF SPECIFIC ACTIVITY OF NEW PREPARATION AGAINST TUBERCULOSIS

**Mamadullaev G.H.,**

*Uzbek Scientific Research Institute of Veterinary, Samarkand,*

**Nuriddinova N.**

*Uzbek National University named after M. Ulugbek, Tashkent*

*Results of laboratory test of new preparation Tubazid-MASKG against tuberculosis are presented in the article. Specifically activity of preparation is studied, bacteriological and histological test on the different laboratorial animals.*

*There was determined that preparation Tubazid-MASKG has specifically activity against mycobacterium of tuberculosis, harmless for laboratorial animals and not cause structural changes in organism.*

УДК 615.281:547.8351.012.1

### ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ СТИРИЛОВИХ БАРВНИКІВ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ОКСОТЕТРАГІДРОАКРИДИНІВ

**Мельник М.В., Яремчук Д.О., Волянський А.Ю., Кучма І.Ю., Мартіросян І.О., Маланчук С.Г., Вальчук С.І., Мізін В.В., Балута І.М., Черняєва Т.А., Руденко Л.М.**

*Івано-Франківська державна медична академія, м. Івано-Франківськ, ДУ «Інститут мікробіології і імунології ім. І.І.Мечнікова АНМ України», м. Харків, Вітебський медичний університет МОЗ Білорусі, м. Вітебськ*

Спрямований синтез біологічно активних речовин та створення програм ефективного пошуку вимагає реальних досліджень протимікробної активності потенціально активних класів сполук та їх похідних, що містять різні функціональні групи.

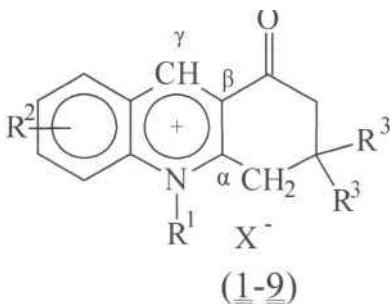
Відомо, що похідні хіноліну проявляють протимікробну активність до різного роду патогенних мікроорганізмів [1, 2]. Речовини, що містять акридинове кільце можна розглядати як похідні хіноліну, а отже, і як потенціально біологічно активні речовини. Синтез акридинів, які містять різні активні групи, здійснений взаємодією ряду вторинних ароматичних амінів з формальдегідом і циклічним 1,3-дикетоном -дімедоном в присутності мінеральних кислот і нітробензолу, що служить одночасно і розчинником і оксидником [3]. В одержаних таким чином солей оксотетрагідроакридинію (1-9) вже означена протимікробна активність [4].

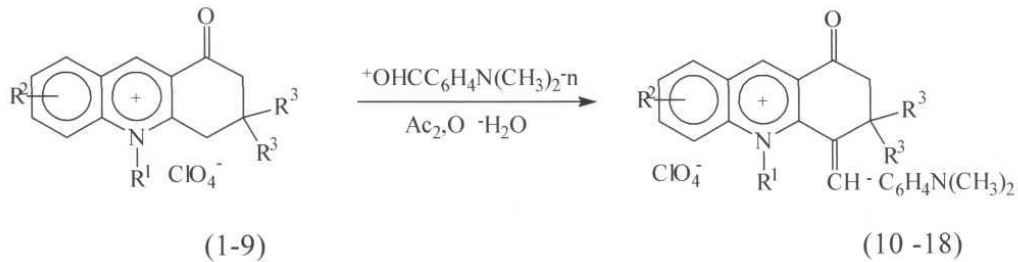
Дослідження електронної будови [5] катіонів солей оксотетрагідроакридинію (1-9) виявили в них три реакційні центри:

- 1) метиленову групу, приєднану до α-положення піридинового кільця, що проявляє С-Н-кислотні властивості;
- 2) електрофільне α-положення піридинового кільця;
- 3) електрофільний атом вуглецю карбонільної групи.

Наявність електрофільного онієвого атома азоту в катіонах солей (1-9) призводить до нерівномірного розподілу електронної густини. Розрахунок останньої методом Хюккеля, проведений нами [5], показав, що α- і γ- положення піридинового кільця характеризуються мінімальною π-електронною густиною. Метильні та метиленові групи, приєднані до таких положень, проявляючи властивості СН-кислот, набувають підвищеної реакційної здатності.

У зв'язку з цим проведено дослідження взаємодії вище вказаних солей азотистих гетероциклів з п-диметиламінобензальдегідом (ДМАБА). Реакцію проводили в різних розчинниках: в спиртах з каталітичними кількостями піперидину чи триетаноламіну, а також без каталізаторів у піридині та оцтовому ангідриді [6]. Встановлено, що реакція перебігає тільки в середовищі останнього за наведеною схемою:





Властивості одержаних таким чином забарвлених сполук, які можна віднести до стирилових барвників, наведені в табл. 1.

Хімічна експериментальна частина

Електронні спектри поглинання знято на спектрофотометрі Perkin- Elmer Hitachi-200. Індивідуальність речовин встановлювали методом тонкошарової хроматографії на тлісТННКах”Silufol UV-254.

1-оксо-3,3-диметил-4-(п-диметиламіно)-бензиліден-5-феніл-1,2,3,4-тетрагідроакридиний перхлораті (10).

До суміші 1,69 г (5ммоль) відповідної четвертинної солі (1-9) і 0,9 г (бммоль) п-диметиламінобензальдегіду доливали 5 мл кип'ячого оцтового ангідриду, доводили до кипіння і витримували протягом 10 хв. Після охолодження реакційної суміші осаджені кристали відфільтровували, промивали етером і кристалізували із водного етанолу (1:1). Властивості синтезованих барвників означені даними табл. 1. Аналогічно отримували інші барвники з відповідної солі.

Експериментальна мікробіологічна частина

Четвертинні солі п-диметиламінобензиліденоксотетрагідроакридину (1 -9) затримують ріст *S.aureus* в концентраціях 1,0-7,8 мкг/мл, *S.albicans* -3,9-62,5 мкг/мл (табл. 2) [7]. Високої активності у відношенні грамнегативних мікроорганізмів не спостерігалось (МЗК знаходяться у межах 31,2-500,0 мкг/мл). Більш висока протистафілококова й антикандидозна активність характерна для речовин, що містять у якості замісника в конденсованому ядрі акридину 7,8-бензогрупу (сполуки 12-14 ). В той же час сполука (18), що відрізнялася відсутністю замісника в положенні 3, відзначалася досить низьким рівнем протимікробної дії у відношенні всіх тест-культур. Цілком можливе існування залежності активності солей п-диметиламінобензиліденоксотетрагідроакридину і від характеру аніону: броміди виявили більш високу протистафілококову активність у порівнянні з відповідними хлоридами та йодидами.

**Таблиця 1 – Фізико-хімічна характеристика синтезованих стирилових барвників**

Шифр сполуки	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X <sup>-</sup>	№ стирилу	t пл °С	Вихід, %	Знайдено, %N	Емпіричні формули	Вираховано, N%	λmax (lg(ε))
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>3</sub>	ClO <sub>4</sub>	10	150-153	92	5,20	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	5,25	534(4,23)
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	ClO <sub>4</sub>	11	127-130	88	5,67	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	5,77	480(3,30)
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH=CH) <sub>2</sub> -[a]	CH <sub>3</sub>	Br	12	134-136	86	4,89	C <sub>34</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>2</sub> O	4,97	640(2,01)
4	p-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(CH=CH) <sub>2</sub> -[a]	CH <sub>3</sub>	Br	13	141-144	84	4,92	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> BrN <sub>2</sub> O	4,85	636(2,05)
5	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(CH=CH) <sub>2</sub> -[a]	CH <sub>3</sub>	Br	14	138-141	81	4,81	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	4,73	634(4,08)
6	5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -10		CH <sub>3</sub>	ClO <sub>4</sub>	15	140-143	98	5,50	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	5,62	496(5,54)
7	p-HO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		CH <sub>3</sub>	ClO <sub>4</sub>	16	138-140	96	5,09	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	5,10	530(4,15)
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	ClO <sub>4</sub>	17	163-165	87	5,52	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	5,55	534(4,23)
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH=CH) <sub>2</sub> -[a]	H	J	18	134-135	97	5,15	C <sub>32</sub> H <sub>27</sub> JN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	5,25	532(4,06)

**Таблиця 2 – Ступінь протимікробної активності четвертинних солей п-диметиламіно-бензиліденоксотетрагідроакридину**

Шифр сполуки	Мікроорганізми				
	<i>S.aureus</i> 209-P	<i>E.соії</i> 983	<i>P.vulgaris</i> 230	<i>Paeruginosa</i> 992	<i>S.albicans</i> 688
	Мінімальна затримуюча і концентрація (МЗК), мкг/мл				
10	7,8	125,0	125,0	62,5	31,2
11	1,0	250,0	125,0	125,0	31,2
12	1,0	125,0	125,0	250,0	3,9
13	1,0	125,0	62,0	250,0	15,6
14	2,0	250,0	62,0	125,0	15,6
15	1,0	31,2	125,0	125,0	15,6
16	3,9	62,5	31,2	62,5	62,5
17	3,9	31,2	31,2	500,0	7,8
18	3,9	125,0	31,2	500,0	31,2

Оцінюючи в цілому рівень протимікробної активності оригінальних похідних четвертинного амонію слід підкреслити наступне. На основі четвертинних гетероциклічних амонієвих похідних вже синтезовано, досліджено і впроваджено в медичну та ветеринарну практику цілий арсенал антисептиків, дезінфектантів і стерильянтів (декаметоксин, декасан, офтадек, амосепт, аурисан, памосепт, антифунгін тощо).

Варто зауважити, що вищевказані препарати володіють вельми широким спектром протимікробної активності як по відношенню до бактерій з різною окраскою за Грамом, так і до грибів, трихомонад, хламідій, а також цілого ряду вірусів. Не менш важливим для сучасної хіміотерапевтичної практики є пошук лікарських засобів більш цілеспрямованої дії. На наш погляд, саме тому і є вельми цікавими четвертинні солі *n*-диметиламінобензиліденоксотетрагідроакридину, у яких чітко означено достатньо виражену протистафілококову та протикандидозну дію (на рівні найсучасніших антибіотиків). Вказане підтверджує перспективу подальшого вивчення акридинієвих речовин за параметрами вимог Національного фармацевтичного центру МОЗ України з кінцевою метою конструювання на їх основі нових протимікробних засобів, ефективних щодо вузького спектру патогенів.

#### Список літератури

1. Гуцуляк, Б. М. Соли хиолиния как биологически активные вещества // Успехи химии. – 1972. – Т. 41. – № 2. – С. 346-374. 2. Acheson, R.M. Acridities. New York, 1956. – P. 339-386. 3. Гуцуляк, Б.М., Корнилов, М.Ю., Мельник, М.В., Туров, А.В. // Ж. орг. хим. – 1980. – Т. XVI. – С. 1875-1881. 4. Волянский, Ю.Л., Мельник, М.В., Гуцуляк, Б.М. // Хим.-фармац. журн. – 1979. – № 12. – С. 36-40. 5. Мельник, М.В. // Укр. хим. журн. – 2000. – Т. 66. – № 4. – С. 110-113. 6. Мельник, М.В. // Укр. хим. журн. – 2001. – Т. 67, № 4. – С. 119-123. 7. Кресшечкая, С.Л. // Мат. междуна. конф., посвященной 150-летию со дня рождения И.И.Мечникова и 100-летию со дня рождения В.М.Жаботинского, 28-30 ноября 1995 г. – Харьков. – С. 171.

#### ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF STYRYL DYES ON THE BASIS OF DERIVATIVE OF OKSOTETRAGYDROAKRYDINES

*Melnyk M.V., Yaremchuk D.O., Volyansky A.Yu., Kuchma I.Yu.,  
Martirosyan I.O., Malanchuk C.G., Valchuk C.I., Mizin V.V., Baluta I.M., Chernyaeva T.A., Rudenko L.M.*  
Ivano-Frankivsk State Medical Academy,

SE «Institute of Microbiology and Immunology named after I.I.Mechnikov AMS of Ukraine», Kharkov

*It is synthesized and explored 9 original derivative oksotetragydroakrydines, their antimicrobial activity and dependence of degree of influencing on a bacterium and fungi from a chemical structure is marked. The expressed action of styryl dyes is proved on staphylococci: yeast fungi of the Candida family.*

УДК 619:616-001.28/29:616-056.

#### ИЗУЧЕНИЕ АНТИАЛЛЕРГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ МЕТАБОЛИЗМА БИФИДОБАКТЕРИЙ

*Низамов Р.Н., Конюхов Г.В., Шарифуллина Д.Т., Нефедова Р.В., Рахматуллина Г.И., Вагин К.Н.*  
Федеральный центр токсикологической и радиобиологической безопасности животных, г. Казань

Одной из ведущих проблем современной аллергологии, включая радиационную, является создание высокоэффективных лечебных аллергенов. Поиски оптимальных способов создания лечебных аллергенов осуществляются в направлении конструирования специфических, высокоиммуногенных препаратов, обладающих низкой аллергенной активностью [7-9].

Известно, что к числу лечебных средств для специфической гипосенсибилизирующей терапии при лучевой болезни относятся: сыворотка крови, глобулины, препараты серы, продукты микробного метаболизма, апифитопродукты, пищевые биологические активные добавки [1-5].

Культуры штаммов, входящие в состав пробиотиков, не оказывают антагонистического влияния на аутофлору. Тем самым они обеспечивают санацию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и создают условия для бесконкурентного восстановления нормального микробного пейзажа. Большинство авторов считают, что наиболее важной стороной положительного воздействия пробиотиков на организм хозяина является их способность модифицировать метаболические процессы, которые происходят в кишечнике, поэтому пробиотики оказывают антиаллергическое и антиоксидантное действие [10].

Одним из ведущих механизмов гипосенсибилизации лечебных алерговакцин считают: торможение высвобождения гистамина из клеток-эффекторов, блокирование гистаминорецепторов на поверхности эффекторных клеток (тучных клеток, эозинофилов, базофилов) или конкурентным действием их по отношению к гистамину [6].

Целью работы явилось получение радиозащитного препарата из продуктов метаболизма бифидобактерий на основе конъюгирования их с депонирующим агентом – гидросиликатом алюминия.

**Материалы и методы.** Продукты метаболизма *B. bifidum* получали путем выращивания микроба на среде Блаурокка. В качестве штамма-продуцента бифидогенных веществ использовали коммерческий препарат *B. bifidum* шт. 1.

Экстракцию гистамина из крови производили согласно «Временным гигиеническим нормативам и методу определения содержания гистамина в продуктах» [1, 9, 8, 7].

Полученный экспериментальным путем гистамин использовали в дальнейших опытах для оценки антигистаминной активности испытуемых препаратов метаболизма бифидобактерий. Для этой цели в опытах использовали лабораторных животных (белых крыс), которым до и после облучения подкожно вводили продукты метаболизма бифидобактерий и через 24, 48 ч в сыворотке крови определяли гистаминную активность.

**Результаты исследований.** Микробы *B. bifidum* вносили в питательную среду Блаурокка; предварительно среду заливали в 200 мл флаконы (до половины), делали посев культуры в дозе 2 мл в толщу среды и затем доливали среду до горлышка флакона, который закрывали стерильной резиновой крышкой и обкатывали алюминиевой фольгой. Флаконы ставили в термостат на 7 суток при температуре 38 °С для произрастания культуры бифидобактерий и выделения продуктов метаболизма в питательную среду. При этом отчетливо наблюдался активный рост культуры в виде «туманного облачка». Часть флаконов с культурой бифидобактерий облучали в дозе 4 кГр и снова ставили в термостат для дальнейшего роста микробов. В этих флаконах отчетливо наблюдалось раздробление точечной россыпи колоний бифидобактерий и рост в виде обильного «туманного облачка». Культуру оставляли в термостате для более обильного роста и выделения продуктов метаболизма бактерий.