



Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Аналіз хіміорезистентності в Чернівецькій області та дослідження впливу похідних імідазолу на мікобактерії туберкульозу

Мета роботи — ретроспективний аналіз стійкості мікобактерій туберкульозу у хворих з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) легень у Чернівецькій області та аналіз дії нових синтезованих гетероциклічних сполук на мікобактерії туберкульозу.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз стійкості мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів у хворих з ВДТБ легень, зареєстрованих у 2008–2012 рр. у Чернівецькій області. Досліджували нові синтезовані 22 гетероциклічні сполуки з подальшим вивченням їхнього впливу на *M. tuberculosis*.

Результати та обговорення. Ретроспективний аналіз поширеності хіміорезистентного туберкульозу в Чернівецькій області за 2008–2012 рр. свідчить про високий рівень резистентності мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Ми проаналізували ефективність та вплив нових синтезованих гетероциклічних сполук на *M. tuberculosis*. Доведено, що за протитуберкульозною дією згадані сполуки (II, IV, V, VI, VII) у концентрації в живильному середовищі 0,05 мкг/мл у 4 рази активніші, ніж використаний у ролі тест-об'єкта ізоніазид. Вони практично не токсичні, за перорального введення мишам летальна доза (ЛД₅₀) становить 1500 мг/кг ($1001 < \text{ЛД}_{50} < 3000$ мг/кг), належать до IV класу токсичності (малотоксичні).

Висновки. У Чернівецькій області за 2008–2012 роки у хворих на ВДТБ легень спостерігається приріст мультирезистентності — з 4,7 % до 35,3 % відповідно. Найбільше полірезистентних штамів виявляли стійкість до препаратів етамбутолу + стрептоміцину (65,3 %); монорезистентних — до стрептоміцину (44,5 %), що є характерно для Чернівецької області. За протитуберкульозною дією синтезовані на основі молекули ізоніазиду гетероциклічних сполук (II, IV, V, VI, VII) у концентрації в живильному середовищі 0,05 мкг/мл у 4 рази активніші, ніж використаний в ролі тест-об'єкта ізоніазид.

Ключові слова

Мікобактерії туберкульозу, мультирезистентний туберкульоз легень, гетероциклічні сполуки, похідні імідазолу, ізоніазид.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на 2010 р. показник захворюваності на туберкульоз (ТБ) у Білорусі становив 52,2 на 100 тис. населення, в Польщі — 18,3, у Болгарії — 32,0, у Литві — 53,2. Значно вищі показники захворюваності у Республіці Молдова — 115,7, Грузії — 104,6, Киргизстані — 103,8 та в Російській Федерації — 83,0 [1, 8].

В Україні щорічно виявляють більше 30 тис. хворих на ТБ та понад 6 тис. людей помирає від

цієї недуги. У 2012 році порівняно з 2011 роком захворюваність мала тенденцію до незначного зростання показника на 1,3 % (з 67,2 до 68,1 на 100 тис. населення) [1, 3, 11].

Показник поширеності на всі форми активного ТБ у 2012 році порівняно з 2011 роком знизився на 12,4 % (з 155,1 на 100 тис. населення у 2011 році до 135,9 — у 2012 році) [1, 2].

Територіальний розподіл хворих на всі форми активного ТБ у 2012 році показує, що високі показники поширеності відмічались у Херсонській області — 194,0; Дніпропетровській — 176,0; Закарпатській — 164,7; Волинській —

174,5; Одеській — 162,7; Автономній Республіці Крим — 166,1 на 100 тис. населення і переважає середній показник по країні у 1,4 разу. Низькі показники контингенту хворих на всі форми активного ТБ за 2012 рік спостерігались у м. Києві — 60,4 на 100 тис. населення; Тернопільській — 97,1; Вінницькій області — 110,5 [1, 10, 11].

ВООЗ констатувала, що станом на жовтень 2012 р. 84 країни світу повідомили принаймні про один випадок хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) [8]. Найсерйознішу небезпеку становить мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), спричинений стійкими до основних лікарських препаратів першого ряду комбінованої хіміотерапії, тобто до ізоніазиду й рифампіцину, штамами [3, 9].

Феномен лікарської стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) має важливе клінічне значення. Існує тісний взаємозв'язок між кількісними змінами бактеріальної популяції і зміною низки біологічних властивостей мікобактерій, однією з яких є лікарська стійкість [5, 9, 10]. У великій бактеріальній популяції, яка розмножується, завжди є невелика кількість лікарсько-стійких мутантів, які практичного значення не мають, але в міру зменшення бактеріальної популяції змінюється співвідношення між кількістю чутливих і стійких МБТ. У цих умовах відбувається розмноження головним чином стійких МБТ, ця частина бактеріальної популяції збільшується, досягаючи критичної пропорції, іноді навіть перевищуючи її [9, 10, 13].

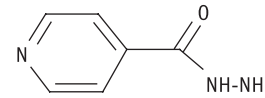
За оцінками ВООЗ, в період між 2011 і 2015 рр. буде виявлено понад 2 мільйони нових випадків захворювання МРТБ. Згідно з останніми даними, щорічно в світі виявляють до 450 000 нових випадків МРТБ, причому на такі країни як Китай, Індія і Росія припадає понад 50 % випадків у світі [3, 5, 8].

Попри значні успіхи, досягнуті в минулому столітті у боротьбі з ТБ, проблеми лікування його дуже актуальні. Оскільки останніми роками значно зростає частота МРТБ, синтез та дослідження активності дії гетероциклічних сполук (похідних імідазолу) на МБТ є досить важливим, оскільки вони виявляють високу протитуберкульозну активність.

Американський національний інститут здоров'я (NIAID division) у рамках скринінгу ТААСФ програми боротьби з туберкульозом провів двосерійний синтез сполук 2-(5-нітро-2-фурил)- і 2-(1-метил-5-нітро-1Н-імідазол-2-іл)-5-пропіл)тіо-1,3,4-тіадіазоли та 2-(5-нітро-2-фурил)- і 2-(1-метил-5-нітро-1Н-імідазол-2-іл)-5-

(нітробензил)тіо-1,3,4-тіадіазоли. Первинне дослідження було проведено з концентрацією 6,25 мкг/мл. МБТ (H37Rv) культивували в середовищі 12В ВАСТЕС з використанням мікропланшетів Alamar Blue аналізу (МАВА). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали для сполук, які показали > 90 % інгібування росту в первинному скринінгу [12]. Різний ступінь протитуберкульозної активності (від 0—97 % інгібування росту) спостерігався в алкілтіопохідних, а також похідних нітроімідазолу з пропілтіогрупою і похідних нітрофурану з пропаргілтіогрупою — найактивнішими сполуками (МІК 3,13 і 1,56 мкг/мл відповідно). Серед нітробензилтіопохідних всі орто-, мета- і параізомери нітробензилу в серії нітрофурану виявили високу протитуберкульозну активність (МІК 3,13 мкг/мл), водночас як відповідні аналоги нітроімідазолу були повністю неактивними (інгібування 0 %) [12].

Найближчим аналогом за терапевтичною дією до згаданих сполук є гідрозид ізонікотинової кислоти (ізоніазид) [2, 4] — один із найживаніших недорогих і ефективних лікарських засобів I ряду, що застосовують для терапії туберкульозу.



З огляду на потенційну протитуберкульозну активність низки похідних імідазолу [2, 4, 11], синтезовано нові структури, які містять ізоніазидний та імідазольний фрагменти — N'-[(імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідрозидів.

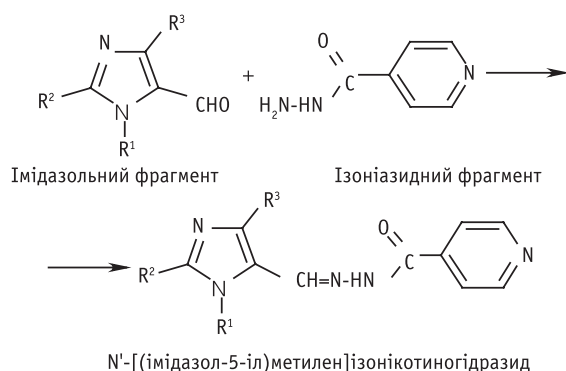
Мета роботи — провести ретроспективний аналіз стійкості мікобактерій туберкульозу у хворих із вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) легень у Чернівецькій області та проаналізувати ефективність впливу нових синтезованих гетероциклічних сполук на МБТ.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз стійкості МБТ до антимикобактеріальних препаратів (АМБП) у хворих із ВДТБ легень, зареєстрованих у 2008—2012 рр. у Чернівецькій області.

Дослідили 22 нові синтезовані гетероциклічні сполуки з подальшим вивченням їхнього впливу на *M. tuberculosis*, виділені з харкотиння 10 хворих з ВДТБ легень.

Для одержання заявлених сполук ми розробили препаративно зручну одностадійну схему, яка базується на конденсації доступних 4(2)-заміщених 1-алкіл(арил)-5-формілімідазолів [4]:



де $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Cl}$ (I); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SH}$ (II); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (III); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SCH}_2\text{COOH}$ (IV); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$, $R^3 = \text{Cl}$ (V); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{N}_3$, $R^3 = \text{Cl}$ (VI); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Cl}$ (VII).

Під час нагрівання їх із гідрозидом ізонікотинової кислоти в оцтовій кислоті утворюються відповідні N'-[(1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідрозиди (I–VII), відсоток виходу їх становить 75–85 %.

Загальний спосіб одержання N'-[(1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідрозидів (I–VII). До розчину 1 ммоль 4(2)-заміщеного 1-алкіл(арил)-5-формілімідазолу у 20 мл 70 % оцтової кислоти додають 0,15 г (1,1 ммоль) гідрозиду ізонікотинової кислоти і нагрівають при кип'ятінні протягом 15 хв. Утворений у процесі охолодження осад відфільтровують, висушують та кристалізують з етанолу.

Гостру токсичність (ЛД₅₀ — доза, за якої гине 50 % тварин) визначали за стандартним методом [7] на 25 білих мишах обох статей з масою тіла 22–26 г. Усі роботи з тваринами проводили згідно з ОСТом 42 1–88 «Тварини лабораторні. Технологічний процес», із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та з іншими науковими цілями (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію на звичайному раціоні при вільному доступі до води та їжі, в умовах нормального температурного і світлового режимів. Досліджувані речовини розчиняли у диметилсульфоксиді (ДМСО), вводили вранці перорально через шлунковий зонд однократно в діапазоні доз від 50,0 до 3000 мг/кг. Токсичність речовини оцінювали за показником виживання тварин та їхньою поведінкою. Спостерігали за піддослідними тваринами 2 тиж.

Дослідження протитуберкульозної дії та активності N'-[(1H-імідазол-5-іл)-метилен]ізоні-

котиногідрозидів (I–VII) проводили шляхом приготування розведень з використанням хімічно чистих субстанцій препаратів, які розбавляли ДМСО та 96 % етиловим спиртом. Як живильне використовували середовище Левенштейна—Єнсена.

Готували гомогенну бактеріальну суспензію у 0,9 % розчині натрію хлориду. Для цього культуру, що виросла на твердому живильному середовищі Левенштейна—Єнсена знімали тампоном, змоченим у стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду. Тампон занурювали у пробірку, що містить 2,0 мл стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду, культуру змивали у рідину, попередньо розтираючи по внутрішніх стінках пробірки. Пробірку залишали на 30 хв при кімнатній температурі. Бактеріальну суміш розводили стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду до розведень 10^{-2} (K₁) і 10^{-4} (K₂). Підігрівали панель із середовищем Левенштейна—Єнсена, що містила досліджувані сполуки, до кімнатної температури, додавали по 0,1 мл підготованої суспензії з концентрацією 10^{-2} клітин/мл до кожного флакона з середовищем Левенштейна—Єнсена, що містили досліджувані сполуки, та в один із контролів K₁. У другий контроль додавали 0,1 мл суспензії з концентрацією 10^{-4} клітин/мл K₂. Щільно закриті флакони інкубували при температурі $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Оцінювали результати через 21 добу.

Активність синтезованих сполук щодо штамів МБТ визначали за методом пропорцій (метод Канетті) [6], який зводиться до виявлення пропорції між чутливими та стійкими особинами в популяції штаму МБТ, виділеного від хворого. Якщо стійких особин до якогось АМБП у популяції менше 1,0 %, штамп вважають чутливим до цього препарату, коли ж понад 1,0 % — стійким. Досліджували штами МБТ, виділені з харкотиння 10 хворих на ВДТБ легень зі збереженою чутливістю до АМБП.

Усі дані оброблено на комп'ютері за допомогою статистичної програми Statistica 8.

Результати та обговорення

За умови великої кількості учасників дослідження визначали хворих із підозрою на МРТБ. Отже, актуальним напрямом було встановлення груп ризику хворих із мультирезистентністю. За даними National Center for TB Problems, Казахстан (2011), досліджували групи ризику щодо виникнення резистентності та проаналізували медичні і соціальні чинники, які впливають на розвиток саме МРТБ у 616 пацієнтів (рис. 1).

Найбільший відсоток складала особи, в яких не було сім'ї, — 47,6 %. Безробітні через інвалідність по туберкульозу посідали друге місце —

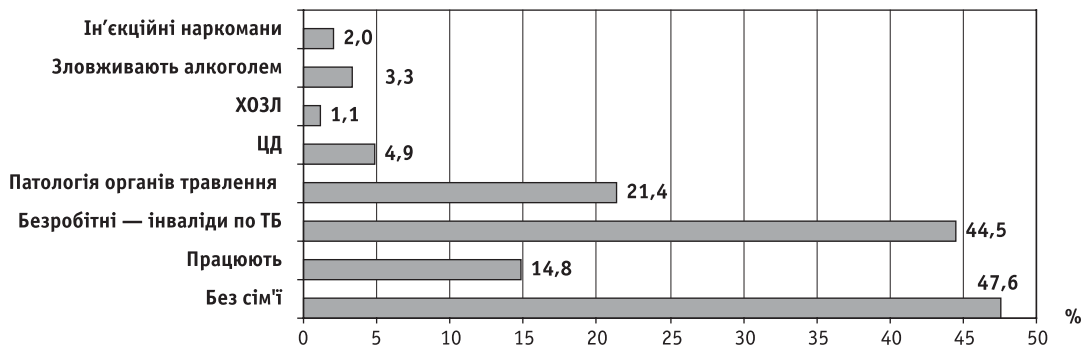


Рис. 1. Медичні та соціальні чинники розвитку мультирезистентності (Казахстан, 2011 р.)

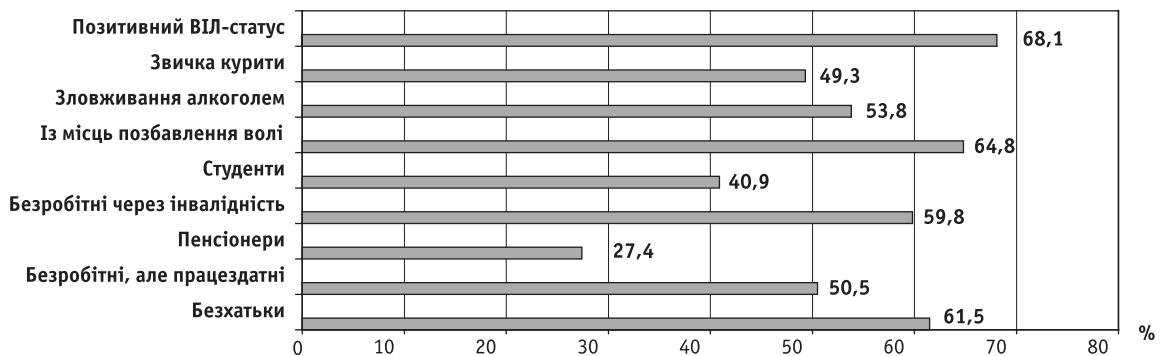


Рис. 2. Медико-соціальні чинники розвитку мультирезистентності (Білорусь, 2010—2011 рр.)

44,5 %, 21,4 % — пацієнти із патологією органів травлення, 14,8 % — особи працездатного віку. Майже у 5 % діагностували цукровий діабет, 3,3 % — хто зловживав алкоголем, 2 % — споживачі ін'єкційних наркотиків та 1,1 % — пацієнти з хронічним захворюванням легень.

Станом на жовтень 2012 р. у бюлетені ВООЗ опубліковано медико-соціальні чинники розвитку медикаментозної стійкості ухворих на МРТБ, Білорусь 2010—2011 рр. (рис. 2).

Характеристика соціальних чинників свідчить, що найчастіше хворіли особи з місць

позбавлення волі (64,8 %), безхатьки (61,5 %), безробітні працездатного віку (50,5 %), студенти (40,9 %) та пенсіонери (27,4 %).

Медично-біологічні чинники у згаданого контингенту пацієнтів розподілилися таким чином: 68,1 % — ВІЛ-позитивні, 59,8 % — безробітні через інвалідність, 53,8 % — особи, що зловживали алкоголем, 49,3 % — курці.

Отже, найбільшу групу щодо ризику розвитку МРТБ складають особи з місць позбавлення волі (64,8 %) та особи без сім'ї (47,6 %). Відповідно серед медично-біологічних чинників вирізняються ВІЛ-інфекція (68,1 %) та безробіття внаслідок інвалідності по туберкульозу (44,5 %).

Порівняльний аналіз поширеності МРТБ у Чернівецькій області та даних «Глобальної доповіді про боротьбу з туберкульозом за 2011 рік» [1] дав підстави для констатації: кількість випадків уперше виявленого підтвердженого МРТБ в Україні від 2009 до 2012 р. збільшилася в 2,1 разу порівняно з показниками поширеності у мегаполісі (Харків), де кількість осіб із МРТБ за цей період також збільшилася (у 1,1 разу). Своєю чергою у Чернівецькій області кількість осіб із МРТБ зросла в 2,6 разу (рис. 3).

Загалом аналіз епідеміологічних показників чутливості та резистентності збудника туберкульозу до АМБП у Чернівецькій області за 2008—

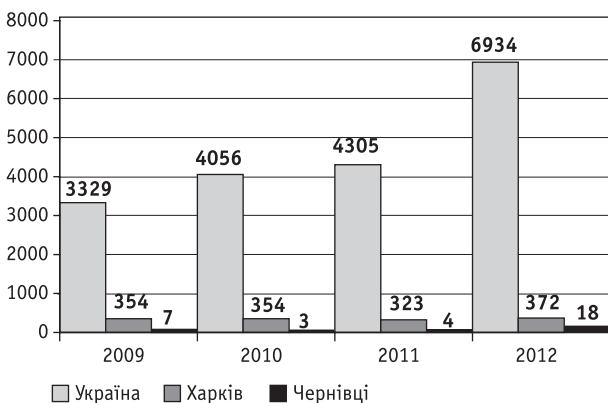


Рис. 3. Підтверджені випадки мультирезистентного туберкульозу (абс. кількість)

Таблиця 1. Частота первинної медикаментозної резистентності штамів мікобактерій у пацієнтів із ВДТБ легень

Рік	Штами мікобактерій туберкульозу					
	Чутливі		Стойкі		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2008	96	69,1	43	30,9	139	100
2009	130	79,8	33	20,2	163	100
2010	132	83,5	26	16,5	158	100
2011	153	87,9	21	12,1	174	100
2012	173	77,2	51	22,8	224	100

Таблиця 2. Профіль первинної медикаментозної резистентності штамів мікобактерій, виділених від хворих із ВДТБ легень за 2008—2012 рр.

Рік	Штами мікобактерій туберкульозу							
	Монорезистентність		Полірезистентність		Мультирезистентність		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2008	25	58,1	16	37,2	2	4,7	43	100
2009	21	63,6	5	15,2	7	21,2	33	100
2010	15	57,7	7	26,9	3	11,5	26	100
2011	12	57,1	5	23,8	4	19,1	21	100
2012	17	33,3	16	31,4	18	35,3	51	100

2012 рр. засвідчив подальшу стабілізацію та зменшення поширеності резистентних штамів МБТ (від 30,9 % до 22,8 %), виділених від хворих на ВДТБ (табл. 1).

Отже, відсоток резистентних штамів МБТ, виділених від хворих із ВДТБ, за 2008—2012 рр. у Чернівецькій області зменшився в 1,2 разу, що дає підстави для констатації стабільності резистентного процесу.

Ми проаналізували результати дослідження стійкості МБТ до АМБП у хворих на ТБ, зареєстрованих у 2008—2012 рр. в Чернівецькій області. Тестування проводилося методом мікроскопії та методом абсолютних концентрацій на середовищі Левенштейна—Єнсена.

Серед стійких штамів феномен полірезистентності до МБТ у 2008 р. дорівнював 37,2 %, у 2012 р. — 31,4 %. За досліджуваний період монорезистентність залишається на стабільному рівні. Хоча звертає на себе увагу те, що у згаданих пацієнтів, які ніколи не лікувалися від туберкульозу, у 2012 р. порівняно з 2008 р. (відповідно 35,3 % і 4,7 %) зросла частка штамів з мультирезистентністю до АМБП (табл. 2).

Аналізуючи результати тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) за 2008—2012 рр. в осіб із ВДТБ, ми виявили, що загалом на монорезистентні штамів припадало 51,7 %, на полірезистентні — 28,2 % та мультирезистентні — 19,5 %.

Встановлено, що серед монорезистентних ізолятів, виділених від хворих на ВДТБ, 23,3 %

резистентні до ізоніазиду, 23,3 % — до рифампіцину, 8,9 % — до етамбутолу, 44,5 % — до стрептоміцину. Саме найвищий відсоток резистентності до стрептоміцину є характерною особливістю в Чернівецькій області.

Полірезистентність у поєднанні ізоніазид + етамбутол (HE) зареєстровано у 4,1 %; ізоніазид + стрептоміцин (HS) — у 38,8 %; ізоніазид + етамбутол + стрептоміцин (HES) — у 14,3 %; рифампіцин + стрептоміцин (RS) — у 8,2 %; рифампіцин + етамбутол (RE) — у 2,0 %; рифампіцин + етамбутол + стрептоміцин (RES) — у 2,0 %; етамбутол + стрептоміцин (ES) — у 30,6 %.

Серед усіх нових випадків мультирезистентність розподілилася так: резистентність до препаратів ізоніазид + рифампіцин (HR) — 32,4 %; ізоніазид + рифампіцин + етамбутол (HRE) — 2,9 %; ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин (HRS) — 38,2 %; ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин + етамбутол (HRSE) — 26,5 %.

Експериментальна частина. Оцінка токсичності досліджуваних сполук показала, що у всіх загиблих тварин смерть настала протягом першої доби. Після введення досліджуваних речовин у дозі 1500 мг/кг у тварин спостерігали в'ялість, зниження рухової активності, зниження або втрату рефлексів, зменшення реакції на подразники, клонічні судоми, після яких тварини гинули. Тварини, що залишилися живими, були активними. Протягом наступного тижня їхній стан залишався задовільним.

Таблиця 3. Чутливість штамів МБТ до нових синтезованих сполук (I—VII)

Сполука	Концентрація в живильному середовищі, мкг/мл			
	1	0,2	0,1	0,05
I	+++	—	—	—
II	+++	+++	+++	+++
III	+++	—	—	—
IV	+++	+++	++	+++
V	+++	+++	++	+++
VI	+++	+++	+++	+++
VII	+++	+++	+++	+++
Ізоніазид	+++	+++	++	+

Примітка. +++ 100 % штамів МБТ, виділених від хворих, чутливі до сполуки в наведеній концентрації; ++ 90 % штамів МБТ, виділених від хворих, чутливі до сполуки; + 70 % штамів МБТ, виділених від хворих, чутливі до сполуки; — штами МБТ, виділених від хворих, стійкі до синтезованих сполук.

За класифікацією К.К. Сидорова, синтезовані сполуки практично не токсичні і в разі перорального введення мишам LD_{50} становить 1500 мг/кг ($1001 < LD_{50} < 3000$ мг/кг). Вони належать до 4-го класу токсичності (малотоксичні).

В результаті дослідження протитуберкульозної дії та активності N'-(1H-імідазол-5-іл)-метиленизонікотиногідрозидів (I—VII) поставлено 250 проб із концентрацією сполук 1 мкг/мл: 22 сполуки на 10 хворих (220) + 2 контролю на 10 хворих (20) з розведенням 10^{-2} та 10^{-4} (чисте

середовище) + 1 пробірка на 10 хворих (10) з розчинником ДМСО.

За рекомендаціями ВООЗ, визначали концентрації, за яких виявляють стійкість МБТ до ізоніазиду: 1,0, 0,2, 0,1 та 0,05 мкг/мл.

Таким чином, за протитуберкульозною дією нові синтезовані сполуки (II, IV, V, VI, VII) за концентрації в живильному середовищі 0,05 мкг/мл у 4 рази активніші, ніж використаний у ролі тест-об'єкта загальновідомий препарат ізоніазид (табл. 3).

Висновки

1. У Чернівецькій області достатньо високий рівень резистентності. З усіх типів резистентності за 2008–2012 роки у хворих з новими випадками туберкульозу вірогідно зросла мультирезистентність – від 4,7 до 35,3 % відповідно ($p < 0,05$).

2. У 19,5 % хворих на ВДТБ легень за досліджуваний період виявили мультирезистентний туберкульоз. Полірезистентні штами найчастіше виявляли стійкість до етамбутолу та стрептоміцину (65,3 %); монорезистентні – до стрептоміцину (44,5 %), що характерно для Чернівецької області.

3. За протитуберкульозною дією нові синтезовані (на основі молекули ізоніазиду) гетероциклічні сполуки (II, IV, V, VI, VII) у концентрації в живильному середовищі 0,05 мкг/мл у 4 рази активніші, ніж використаний у ролі тест-об'єкта ізоніазид.

Список літератури

1. Аналітично-статистичний довідник за 2001–2012 роки. Туберкульоз в Україні / За ред. О.К. ТолстANOва. – К.: МОЗ України, 2012. – С. 21.
2. Брицун В.Н., Карпов П.А., Емец А.И. и др. Противотуберкулезные свойства производных имидазола и бензимидазола // Журн. орг. та фарм. хім. – 2011. – Т. 9, Вип. 3 (35). – С. 3–14.
3. Бялик И.Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 1. – С. 13–19.
4. Вовк М.В., Черноус В.О., Тодоріко Л.Д. та ін. Пат. 70708 Україна, МПК А61К 31/395 А61Р 31/06 С07D 213/06 С07D 233/02 С07D 249/06. N'[1H-імідазол-5-іл)метиленизонікотиногідрозиди, що виявляють протитуберкульозну активність / Буковинський держ. мед. університет. – № u201113735; заявл. 22.11. 2011; опубл. 25.06.2012, бюл. № 12.
5. Костик О., Пурська М., Ільницька Л. Організаційно-мікробіологічні аспекти проблеми мультирезистентного туберкульозу на сучасному етапі // Наук. вісн. нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. – 2008. – № 2. – С. 108–109.
6. Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002. Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції / http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20020206_45.html.
7. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ // Гигиена и санитария. – 1985. – № 6. – С. 46–49.
8. Тодоріко Л.Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі // Клін. імунол. Алергол. Інфектол. – 2011. – № 4. – С. 38–41.
9. Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Грозав А.М. та ін. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 1. – С. 8–12.
10. Фещенко Ю.І., Черенько С.О. Міжнародні стандарти ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз: огляд рекомендацій ВООЗ // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 1 (08). – С. 8–17.
11. Черноус В.А., Грозав А.Н., Русанов Э.Б. и др. Полифункциональные имидазолы II. Синтез и реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещенных 2,4-дихлоро-1H-имидазол-5-карбальдегидов // Журн. орг. химии. – 2011. – Т. 47, № 5. – С. 699–706.
12. Foroumadi A., Mirzaei M., Shafiee A. Antituberculosis agents, I: Synthesis and antituberculosis activity of 2-aryl-1,3,4-thiadiazole derivatives // Pharmazie. – 2001. – Vol. 56. – P. 610–612.
13. Todoriko L.D., Boiko A.V., Yeremenchuk I.V. et al. Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach // Бук. мед. вісник. – 2011. – № 2. – С. 173–178.

Л.Д. Тодорико, И.В. Еременчук
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Анализ химиорезистентности в Черновицкой области и исследование влияния производных имидазола на микобактерии туберкулеза

Цель работы — провести ретроспективный анализ устойчивости микобактерий туберкулеза у больных с впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких в Черновицкой области и проанализировать эффективность действия новых синтезированных гетероциклических соединений на микобактерии туберкулеза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам у больных с ВДТБ легких, зарегистрированных в 2008—2012 гг. в Черновицкой области. В исследование включены 22 новые синтезированные гетероциклические соединения с последующим определением их влияния на *M. tuberculosis*.

Результаты и обсуждение. Ретроспективный анализ распространенности химиорезистентного туберкулеза в Черновицкой области за 2008—2012 гг. свидетельствует о высоком уровне резистентности микобактерий к противотуберкулезным препаратам. Проведен анализ эффективности и влияния новых синтезированных гетероциклических соединений на *M. tuberculosis*. Показано, что по противотуберкулезному действию новые синтезированные соединения (II, IV, V, VI, VII) при концентрации в питательной среде 0,05 мкг/мл в 4 раза активнее, чем использованный в качестве тест-объекта общеизвестный препарат изониазид. Синтезированные соединения являются практически нетоксичными, так как при пероральном введении мышам летальная доза (LD_{50}) составляет 1500 мг/кг ($1001 < LD_{50} < 3000$ мг/кг), и относятся к 4-му классу токсичности (малотоксичны).

Выводы. В Черновицкой области за 2008—2012 гг. у больных с ВДТБ легких наблюдается прирост мультирезистентности с 4,7 до 35,3 % соответственно. Полирезистентные штаммы были наиболее устойчивы к препаратам этамбутолу + стрептомицину (65,3 %), монорезистентные — к стрептомицину (44,5 %), что характерно для Черновицкой области. По противотуберкулезному действию новые синтезированные (на основе молекулы изониазида) гетероциклические соединения (II, IV, V, VI, VII) при концентрации в питательной среде 0,05 мкг/мл в 4 раза активнее, чем использованный в качестве тест-объекта изониазид.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, мультирезистентный туберкулез легких, гетероциклические соединения, производные имидазола, изониазид.

L.D. Todoriko, I.V. Ieremenchuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Analysis of the drug resistance in the Chernivtsi region and study of imidazole derivatives activity against Mycobacterium tuberculosis

Objective — to carry out a retrospective analysis of the drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in the Chernivtsi region and analyze the activity of the newly synthesized heterocyclic compounds against Mycobacterium tuberculosis.

Materials and methods. A retrospective analysis of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis registered in 2008—2012 in the Chernivtsi region was conducted. The study included 22 new synthesized heterocyclic compounds with the subsequent establishment of their activity against *M. tuberculosis*.

Results and discussion. A retrospective study of the prevalence of drug resistant tuberculosis in the Chernivtsi region over the 2008 to 2012 period showed high level of drug resistance. Analysis of the efficiency and the effect of heterocyclic compounds on MTB showed that studied compounds (II, IV, V, VI, VII) were 4 times more active in the medium with the concentration of 0.05 µg/ml than isoniazid. Synthesized compounds are practically nontoxic (the 4th class of toxicity — slightly toxic substance), and in case of a peroral administration to mice the lethal dose (LD_{50}) was defined to be 1500 mg/kg ($1001 < LD_{50} < 3000$ mg/kg).

Conclusions. The increase in multidrug resistance from 4.7 % to 35.3 % among patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in the Chernivtsi region during 2008–2012 was revealed. The highest percentage of resistance among the poli-drug resistant strains had ethambutol + streptomycin (65.3 %), among monoresistant – streptomycin (44.5 %), what is typical of the Chernivtsi region. Study on the newly synthesized (on the basis of the isoniazid molecule) heterocyclic compounds (II, IV, V, VI, VII) with the concentration in the nutrient medium of 0.05 µg/ml showed its 4 times higher activity in comparosin to the well-known isoniazid used as a test-object.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, heterocyclic compounds, imidazole derivatives, isoniazid.

Контактна інформація:

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., лікар вищої категорії, зав. кафедри фізіотерії та пульмонології
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: mutia2@rambler. ru

Стаття надійшла до редакції 27 травня 2013 р.