

В.Ю. Євсюкова

ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 2H-ПІРАНО[2,3-С]ПІРИДИНІВ ЩОДО МІКРООРГАНІЗМІВ СІМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова МАН України»

Ключові слова: протимікробна активність, похідні 2H-пірано[2,3-с]піридинів, ентеробактерії.

Ключевые слова: противомикробная активность, производные 2H-пирано[2,3-с]пиридинов, энтеробактерии.

Key words: antimicrobial activity, 2H-pyrano[2,3-c]pyridines, enterobacteriaceae.

Встановлено значну бактериостатичну активність 2H-пірано[2,3-с]піридинів відносно музейних і клінічних штамів мікроорганізмів сімейства ентеробактерій. Результати досліджень свідчать про перспективність подальшого вивчення властивостей похідних 2H-пірано[2,3-с]піридинів з метою створення на їх основі ефективних протимікробних засобів для профілактики й лікування захворювань ентерококової етіології.

Установлена высокая бактериостатическая активность производных 2H-пирано[2,3-с]пиридинов относительно музейных и клинических штаммов микроорганизмов семейства энтеробактерий. Результаты исследований свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения свойств производных 2H-пирано[2,3-с]пиридинов с целью создания на их основе эффективных противомикробных средств для профилактики и лечения заболеваний, вызванных энтеробактериями.

The significant antimicrobial activity of 2H-pyrano[2,3-c]pyridines derivatives against museum and clinical strains of Enterobacteriaceae by serial dilutions method in liquid mediums was established. The results of studies of the properties of 2H-pyrano[2,3-c]pyridines derivatives and development of the antimicrobial compounds on their basis for prophylaxis and treatment of diseases of Enterobacteriaceae etiology may be promising.

Боротьба з інфекційними захворюваннями протягом багатьох сторіч залишається однією з найважливіших проблем медичної науки й практики. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), інфекційні хвороби та їх ускладнення посідають третє місце в структурі захворюваності, смертності й інвалідизації. Інфекційні хвороби складають від 25 до 60% у структурі захворюваності людини [1].

Значна кількість патогенних мікроорганізмів належить до сімейства Enterobacteriaceae. Ентеробактерії присутні в різних відділах шлунково-кишкового тракту здорової людини, а також є причиною значної кількості захворювань [2–8]. Велике сімейство Enterobacteriaceae включає відомі патогени: Escherichia, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Yersinia тощо [5].

На фоні успіхів антибактеріальної терапії сьогодні продовжує розвиватись стійкість представників сімейства Enterobacteriaceae до більшості сильнодіючих антибіотиків, у тому числі, у госпітальних штамів Klebsiella, Escherichia coli, Enterobacter [2,9,10]. Викликає занепокоєння той факт, що полірезистентні грамнегативні мікроорганізми виявляються у здорових людей. Більшість спалахів харчових отруєнь останнім часом викликані полірезистентними штамми сальмонелл. Інфекції сечовивідної системи часто викликані стійкою до триметоприму, сульфаметоксазолу й фторхінолонам E. coli, яка продукує широкий спектр β-лактамаз, що руйнують більшу частину цефалоспаринів [2]. До недавнього часу карбапенеми були майже однаково активні проти резистентних грамнегативних мікроорганізмів. Однак, нині у деяких штамів розвинулися ефективні механізми реагування на цю групу антибіотиків. Зокрема, здатність продукувати β-лактамази, які руйнують карбапенеми, зміну протеїнів зовнішньої мембрани, що блокує проникнення названих антибіотиків, активне вилучення антибіотика з клітини за допомогою

«викачуючої помпи». Ситуація ускладнюється ще й тим, що проникність клітинного бар'єру й механізм викачування діють також і відносно антибіотиків інших класів. Більш того, розташування генів β-лактамаз у грамнегативних бактерій у зоні, що відповідає за спадковість, свідчить про їх успадкування й розповсюдження. Поширення резистентних штамів у результаті неадекватного лікування інфекцій, які викликані грамнегативною флорою, стає серйозною проблемою, яка збільшується малочисленими розробками нових протимікробних препаратів з антибактеріальною активністю проти грамнегативних мікроорганізмів [9].

Перспективними в плані пошуку високоактивних сполук з протимікробними властивостями є синтетичні похідні 2H-пірано[2,3-с]піридинів, які залишаються сьогодні недостатньо вивченими [10].

МЕТА РОБОТИ: визначення спектру й рівня протимікробної активності похідних 2H-пірано[2,3-с]піридинів щодо музейних і клінічних штамів грамнегативних мікроорганізмів сімейства Enterobacteriaceae.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкт дослідження – 24 синтетичних похідних 2H-пірано[2,3-с]піридинів, що синтезовано в Харківському національному фармацевтичному університеті на кафедрі органічної хімії.

Сполуки, що вивчалися, за хімічною будовою умовно розподілено на 5 груп: **I** – 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арикарбоксаміди; **II** – 2-N²-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-N¹-арикарбоксаміди; **III** – 2-N-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміди; **IV** – 5-гідроксиметил-8-метил-2-оксо-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-N-арилкарбоксамідів і **V** – 2-N²-



ариліміно-3-*N'*-арилкарбоксамідо-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-5-іл)-метилацетати. В залежності від радикалу, який вони містять, сполукам надано власні коди. У якості розчинника в дослідженнях використано поліпропіленгліколь, вихідні розчини якого доводили до концентрації 1 мг/мл. Спектр і ступінь протимікробної активності сполук нового синтезу вивчали за допомогою 12 музейних і клінічних тест-штамів ентеробактерій: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Proteus vulgaris* X 19 4137 «Н», *Shigella flexneri* ГІСК 170, *Shigella sonnei* ГІСК 5772, *Enterobacter aerogenes* 418, *Salmonella enteritidis*, гр. Р, Y/ ратин №27, *Klebsiella pneumoniae* K-7 NCTC 9127, *Rachnella aquatilis* ATCC 33071, *Rachnella aquatilis* ATCC 33989, *Rachnella aquatilis* 3-88, *Rachnella aquatilis* 2-87. Мікробне навантаження до музейних і клінічних штамів становило 10^6 і 10^7 колонійутворюючих одиниць на мл (КУО/мл). Визначення протимікробної дії досліджуваних речовин проводили за допомогою методу серійних розведень у рідких поживних середовищах [12]. Враховували мінімальні бактеріостатичну й бактерицидну концентрації (МБстК та МБцК). У якості контролю застосовано триметоприм. Додатково проведено контролю поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик. Усі дослідження проведено в п'яти повтореннях.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених досліджень встановлено, що 85% сполук першої дослідної групи виявляли високий бактеріостатичний і помірний бактерицидний щодо *Escherichia coli* ATCC 25922 (МБстК і МБцК – 25 мкг/мл і 50 мкг/мл відповідно). Найвища протимікробна активність зі збігом бактеріостатичної та бактерицидної концентрації спостерігалась у сполуки 1(1) (МБ_{ст}К та МБ_цК – 25 мкг/мл, у порівнянні з МБ_{ст}К і МБ_цК контролю 50 мкг/мл). Половина сполук першої дослідної групи здійснювали помірний бактеріостатичний ефект щодо *S. flexneri* ГІСК 170, *S. sonnei* ГІСК 5772, *S. enteritidis*, гр. Р, Y/ ратин № 27 і *K. pneumoniae* K-7 NCTC 9127 (МБ_{ст}К – 50 мкг/мл). Звертає на себе увагу висока бактеріостатична активність 85% досліджених сполук даної групи на тест-штами *R. aquatilis* й, особливо, на штам *R. aquatilis* 3-88 (МБстК в діапазоні 12,5–25 мкг/мл). Стосовно цього тест-штаму 71% сполук першої дослідної групи проявляли бактерицидну активність у концентрації 25 мкг/мл.

При дослідженні протимікробної активності похідних гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-*N*-арикарбоксамідів (друга дослідна група) найактивнішою виявилась сполука 2(5), яка здійснювала високий протимікробний ефект на більшість досліджених штамів мікроорганізмів, причому він характеризувався збігом бактеріостатичної та бактерицидної концентрації (25 мкг/мл) у 60% випадків (МБ_{ст}К і МБ_цК контролю 50 мкг/мл). Сполуки 2(2) і 2(3) з цієї групи мали майже аналогічну за спектром і силою бактеріостатичну активність, але бактерицидна дія їх щодо відповідних штамів мікроорганізмів була помірною (МБстК і МБцК 25 мкг/мл і 50 мкг/мл відповідно).

Усі досліджені похідні 2-*N*-ариліміно-5-гідроксиметил-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-карбоксаміди (третя

дослідна група) виявили помірний бактеріостатичний ефект, співвідносний з показниками контролю, щодо тест-штамів *Proteus vulgaris* (МБ_{ст}К сполук і контролю 50 мкг/мл).

За результатами дослідження протимікробної активності похідних 2-*N'*-ариліміно-3-*N'*-арилкарбоксамідо-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-5-іл)-метилацетатів (п'ята дослідна група) сполуки 5(1) і 5(3) виявили високу або помірно бактеріостатичну активність майже до всіх досліджених штамів мікроорганізмів (МБстК у межах 25–50 мкг/мл). Серед усіх досліджених культур особливо чутливими до сполук названої групи були штами *R. aquatilis*. Похідні 2-*N'*-ариліміно-3-*N'*-арилкарбоксамідо-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-5-іл)-метилацетатів за протимікробною дією щодо *R. aquatilis* співвідносились зі сполуками з четвертої дослідної групи 5-гідроксиметил-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-*N*-арикарбоксамідів. Відносно *Escherichia coli* ATCC 25922, найактивнішою була сполука 4(5) (МБ_{ст}К і МБ_цК – 25 мкг/мл). Усі досліджені сполуки названої групи були активні щодо тест-штамів *R. aquatilis*, причому у більшості випадків зі збігом бактеріостатичної та бактерицидної концентрацій (МБ_{ст}К і МБ_цК у межах 12,5–50 мкг/мл). Активність 60% сполук названої групи щодо інших досліджених тест-штамів мікроорганізмів співвідносились з контролем і була помірно бактеріостатичною (МБ_{ст}К контролю й сполук 50 мкг/мл).

ВИСНОВКИ

Експериментальними дослідженнями 24 похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридинів на 12 музейних і клінічних штамів мікроорганізмів сімейства Enterobacteriaceae встановлено широкий спектр і високий ступінь протимікробної активності окремих сполук даного синтезу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати доводять перспективність подальших досліджень найактивніших похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридинів з метою створення на їх основі ефективних протимікробних засобів для профілактики й лікування захворювань, що викликані грамнегативними патогенами.

ЛІТЕРАТУРА:

1. WHO Global Burden of Disease project, 2002, version 1: [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/>
2. Pitout J.D. Extended-spectrum b-lactama-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern / J.D. Pitout, K.B. Laupland // Lancet Infect. Dis. – 2008. – №8. – Р. 159–166.
3. Nijssen S. Unnoticed spread of integron — carrying Enterobacteriaceae in intensive care units / S. Nijssen, A. Florijn, J. Top et al // Clin Infect Dis. – 2005. – vol. 41. – №1. – Р. 10–11.
4. Жилина С.В. Энтеробактерии при гнойно-воспалительных заболеваниях кожи и мягких тканей / С.В. Жилина, А.Ю. Миронов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 1. – С. 57–63.
5. Энтеробактерии: руководство для врачей / ред. Покровского В.И. – М. Медицина, 1985. – 313 с.
6. Похил С.І. Патогенний потенціал *Rahnella aquatilis*: дослідження факторів патогенності, які відповідають за здатність рахнел колонізувати тропні тканини організму господаря / С.І. Похил // Annals of Mechnicov Institute. – 2007. – №2. – С. 11–18.
7. Варбанец Л.Д. Выделение и характеристика липополисахаридов *Rahnella aquatilis* / Л.Д. Варбанец, А.Н. Остапчук, Н.В.



- Винарская* // Микробиол. журн. – 2004. – №2. – С. 25–34.
8. *Митрохин С.Д.* Значение энтеробактерий в инфекционной патологии человека / *С.Д. Митрохин* // Инфекции и антимикробная терапия. – 2005. – Т. 7, №2. — Режим доступа к журналу: <http://www.consilium-medicum.com/infectionandanty/article/8121>.
 9. *Arias Cesar A.* Антибиотикорезистентность – вызов клинической медицине XXI века / *Cesar A. Arias, Barbara E. Murray* // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, №5. – P. 439–443. – Режим доступа: <http://woman.health-ua.com/article/288.html>.
 10. *Черепихина И.Я.* Мониторинг антибиотикорезистентности энтеробактерий, проводимый в рамках программы противодействия биотерроризму / *И.Я. Черепихина, В.В. Балахнова, О.С. Бурлакова и др.* // *Успехи современного естествознания*. – 2007. – №2. – С. 31–35.
 11. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов: в 2 т. – Т. 2. / *Ред. В.Г. Карцева*. – М.: IBS PRESS, 2003. – С. 159–192.
 12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Методические указания по изучению противомикробной активности фармакологических веществ / *Т.А. Гуськова, А.М. Егоров, В.П. Фисенко и др.* – М., 2000. – С. 264–273.

Відомості про автора:

Євсюкова В.Ю., науковий співробітник лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України».

Адреса для листування:

Євсюкова Вікторія Юріївна. 610723, м. Харків, вул. 23 Серпня, буд. 2, кв. 116.

Тел.: (050) 4036403

E-mail: l.protivomicrob@mail.ru

УДК 547.192:615

*А.Г. Каплаушенко***ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ГОСТРОЮ ТОКСИЧНІСТЮ Й ДОСЛІДЖЕНИМИ ВИДАМИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 4-МОНО- Й 4,5-ДИЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ ТА ЇХ S-ПОХІДНИХ***Запорізький державний медичний університет*

Ключові слова: 1,2,4-тріазоли, гостра токсичність, діуретична, антиоксидантна, протизапальна, анальгетична, нейротропна фармакологічна активність, зв'язок «токсичність–дія».

Ключевые слова: 1,2,4-триазолы, острая токсичность, диуретическая, антиоксидантная, противовоспалительная, анальгетическая, нейротропная фармакологическая активность, связь «токсичность–действие».

Key words: 1,2,4-triazoles, acute toxicity, diuretic, antioxidant, antiinflammatory, analgetic, neurotropic, pharmacological activity, “toxicity – activity” relationship.

Встановлено взаємозв'язок між параметрами гострої токсичності й показниками досліджених видів фармакологічної активності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх тіопохідних.

Установлена взаємозв'язок між параметрами гострої токсичності й показателями изучених видів фармакологической активности 4-моно- й 4,5-дизамещенных 1,2,4-триазол-3-тиона и их тиопроизводных.

Relationships between the acute toxicity and studied types of pharmacological activity parameters of the 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thione and their thioderivatives were established.

Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний з розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук і створенням на їх основі нових високоефективних лікарських засобів. При цьому, важливу роль відіграє встановлення закономірностей між будовою речовин і їх фармакологічною активністю.

Інтенсивний пошук біологічно активних речовин проводиться в ряді 1,2,4-тріазолу, що відбито в статтях [1–6, 12–14] і патентах [7–11] вітчизняних і зарубіжних учених. Займаючись пошуком фармакологічно активних речовин на основі 1,2,4-тріазолу на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії, останнім часом синтезовано достатньо

велику кількість нових сполук, для більшості з яких встановлено показник гострої токсичності, а також досліджено протизапальну, діуретичну, анальгетичну, антиоксидантну, нейротропну та деякі інші види фармакологічної активності [1–6]. Слід зазначити, що 4-моно- й 4,5-дизаміщені 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх тіопохідні є нетоксичними або малотоксичними речовинами [2], а при дослідженні їх біологічної дії, у першу чергу, враховано показник LD₅₀, тобто всі речовини вводились піддослідним тваринам у дозі 1/10 від напівлетальної дози.

МЕТА РОБОТИ: узагальнення отриманих результатів фармакологічної активності й встановлення взаємозв'язків