

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 крышечкой 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.

Для получения экспериментальных образцов гистамина использовали 2 мл цитратной крови. К крови добавляли по 10 мл 10 %-ного раствора трихлоруксусной кислоты для осаждения белков. Через 1,5 часа после этого пробу фильтровали через фильтр, который промывали 4 раза 5 мл 10 %-ной трихлоруксусной кислоты. Затем к безбелковым фильтратам добавляли по 10 мл концентрированной соляной кислоты, после чего пробы кипятили в течение 1 часа 30 мин в колбочках Эрленмейера и выпаривали приблизительно до 5 мл.

Выпаривание остатков безбелковых экстрактов проводили на фарфоровых чашках диаметром 10-15 см в водяной бане при температуре 75-80°C. Остатки безбелковых экстрактов переводили из колбочек в фарфоровые чашки при трехкратном ополаскивании колбочек 2 мл 96 %-ного этилового спирта. Пробы трижды выпаривали досуха на водяной бане с добавлением каждый раз 5-7 мл 96 %-ного этилового спирта. Затем для удаления экстрагента растворяли сухой остаток в этиловом спирте и центрифугировали. Центрифугат сливали на фарфоровые чашки и вновь выпаривали досуха на водяной бане.

Сухой остаток растворяли в 6 мл дистиллированной воды (3 раза по 2 мл) и фильтровали в пробирки. Пробы нейтрализовали 0,2 Н едким натром с использованием индикатора бромтимолблау до рН жидкости Тироде. Объем нейтрализованных проб доводили жидкостью Тироде до 10 мл.

Для изучения токсичности полученных вариантов препаратов использовали 45 белых крыс, которых разделяли по принципу аналогов на 9 групп (по 5 крыс на группу) на каждый препарат. 1, 2, 3, 4 группы – вариант № 1 (0,003; 0,006; 0,012 и 0,025 % растворы); вариант № 2-5, 6, 7, 8 группы в тех же концентрациях и вариант № 3-9 группа (0,1 %).

Для определения токсичности продуктов метаболизма использовали облученную культуральную жидкость (верхний жидкий слой без микроорганизмов) и облученную взвесь микроорганизмов – бифидобактерий (нижний придонный осадок).

Препараты (варианты № 1 и № 2) состояли из гидросиликата алюминия + облученная культуральная жидкость и гидросиликата алюминия + облученная взвесь микроорганизмов в вышеуказанных концентрациях растворов. Препарат (вариант № 3) – 0,1 % раствор гидросиликата алюминия + облученная взвесь микроорганизмов. Крысам растворы вводили подкожно, предварительно обработав место введения спиртом, в дозе 0,25 мл. Наблюдение вели в течение 15 сут. Исследованиями установлено, что используемые дозы препаратов не токсичны.

В качестве критерия антиаллергического действия испытуемых препаратов исследовали ингибирование гистаминной активности в сыворотке крови животных, получавших лечебно-профилактический препарат на фоне облучения. Для этой цели во 2-й серии опытов использовали 10 белых крыс, которым до (за 1 сутки) и после (через 1 сутки) облучения подкожно вводили продукты метаболизма бифидобактерий – 0,1 %-ный раствор препарата (вариант № 3) (гидросиликат алюминия + облученная в дозе 4 кГр культуральная жидкость) и через 24, 48 ч в сыворотке крови определяли гистаминную активность.

Установлено, что из испытанных препаратов наибольшей антигистаминной активностью обладает препарат варианта № 3, введение которого облученным животным оказывает радиозащитный эффект за счет ингибирования синтеза в облученном организме одного из токсических факторов – гистамина.

Однократное подкожное введение белым крысам 0,1 %-ного раствора препарата варианта № 3 за 1 сутки до облучения и через 1 сутки после облучения обеспечивало выживаемость 80 % животных.

Выводы. Таким образом, по антигистаминному тесту нами отобрано вещество микробного происхождения – продукт метаболизма *B. bifidum*, обеспечивающий максимальный антигистаминный эффект в *in vivo* тест-системе (на облученных гамма-лучами белых крысах).

Данный препарат рекомендуется для повышения уровня радиационной безопасности в ветеринарной практике.

Список литературы

1. Андрющенко, В.Н. Противолучевое действие веществ микробного происхождения / В.Н. Андрющенко, А.А. Иванов, В.Н. Мальцев // Радиационная биология, радиоэкология. – 1996. – Т. 36. – Вып. 2. – С. 195-208.
2. Васин, М.В. Классификация средств профилактики лучевых поражений как формирование концептуального базиса современной радиационной фармакологии / М.В. Васин // Радиационная биология, радиоэкология. – 1999. – Т. 39. – Вып. 2. – С. 212-222.
3. Иванов, А.А. Противолучевые эффекты иммуноглобулинов / А.А. Иванов, Н.Н. Клепарская, Г.А. Шальнова. – М.: Энергоатомиздат, 1990. – 176 с.
4. Низамов, Р.Н. Ветеринарная радиоэкология и радиоиммунология / Низамов Р.Н. – Казань, 2000. – 591 с.
5. Мальцев, В.Н. Влияние бактериальных препаратов и сывороточных глобулинов на дисбактериоз кишечника при острой лучевой болезни / В.Н. Мальцев, Б.В. Пинегин, В.М. Коршунов // Иммунотерапия экспериментальной острой лучевой болезни. – М.: Энергоиздат, 1981. – С. 61-73.
6. Pearellman, D.S. Antihistamines: pharmacology and clinical use / D.S. Pearellman. – Drugs, 1976. – Vol. 2. – 258. p.
7. Petrov, R.V. J. Vaccine / R.V. Petrov, R.M. Khaitov, A.V. Nekrasov. – 1985. – Vol. 3. – P. 392-400.
8. Райкис, Б.Н. Бюллетень экспериментальной биологии / Б.Н. Райкис, Н.А. Иллотович. – 1981. – № 1. – С. 74-75.
9. Райкис, Б.Н. Лечебные аллергены / Б.Н. Райкис, Н.И. Воронкин. – Л., 1987. – 187 с.
10. Харечко, А.Г. Эубиотики для профилактики, лечения и реабилитации больных при инфекционных заболеваниях и дисбактериозах. методические рекомендации / А.Г. Харечко, Л.П. Ларионов, Н.В. Литусов. – Екатеринбург, 1998. – 15 с.

ANTIALLERGENIC ACTIVITY OF BIFIDOBACTERIA METABOLISM PRODUCTS

Nizamov R.N., Konykhov G.V., Sharifullina D.T., Nefyodova R.V., Rakhmatullina G.I., Vagin K.N.

Federal Center for Toxicological and Radiation Safety of Animals, Kazan

Bifidobacteria metabolism products were experimentally obtained and the possibility of their conjugation with deposing agent - aluminium hydro silicate - was established. On their basis we designed 3 variants of preparations, consisting of irradiated (at 4 kGy) culture fluid (upper layer microorganisms free) + aluminium hydro silicate (variant 1); bifidobacteria irradiated suspension (a lower bottom fall-out) + aluminium hydro silicate (variant 2). In experiments on white rats, the preparations are identified to have no toxicity. According to anti-allergenic effect criteria, the preparation 3 (0,1 per cent solution) showed the highest antihistaminic activity, inhibiting the higher level of histamine induced by radiogenic stress.