

УДК 546.18-38:615.28

А. В. Гуменна

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
ФОНІЄВИХ СПОЛУК ІЗ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

Ключові слова: четвертинні фосфонієві сполуки, хіміотерапевтична ефективність, локальна стафілококова інфекція.

Резюме. На моделі локальної стафілококової інфекції проведено дослідження хіміотерапевтичної активності ряду нових сполук з групи четвертинних фосфонієвих сполук - фосфонієвих сполук із гетероциклічними фрагментами. Показано лікувальну ефективність цих сполук, що дозволяє рекомендувати їх для подальших, у т.ч. клінічних досліджень.

Вступ

Незважаючи на існуючий нині широкий спектр засобів протиінфекційної терапії, очевидна нагальна потреба медицини в нових антимікробних препаратах [5]. Широке поширення інфекційних захворювань обумовлює постійний пошук антибактеріальних препаратів, здатних ефективно гальмувати розвиток збудників цих захворювань [8]. Виявлено нових збудників інфекційних хвороб і спектр активності існуючих препаратів ставав недостатнім для боротьби з ними [6]. Формування антибіо-тикорезистентних форм бактерій вплинуло на ефективність етіотропного лікування [10] - у зв'язку з швидким набуттям мікроорганізмами антибіотикорезистентності запропоновані раніше препарати сьогодні малоефективні [1]. Поширення резистентності до антибіотиків являє реальну загрозу здоров'ю людей і визначає необхідність прискореного і безупинного пошуку нових антибактеріальних препаратів [4], що належать як до відомих, так і принципово нових класів хімічних сполук [8] і можуть забезпечувати більше варіантів лікування [8].

Антибіотикорезистентність, що постійно наростає, з одного боку, і недоліки старих препаратів, пов'язані з обмеженим спектром дії, відсутністю активності стосовно нових чи природностійких видів збудників, незадовільною фармакокінетикою, високою частотою ускладнень і побічних реакцій - з іншого, стимулюють постійні дослідження зі створення нових антибіотиків [3] та антисептиків [2], у т.ч. і шляхом спрямованого синтезу з встановленням залежності між структурою і біологічною активністю [7].

Однак, таких груп препаратів не так багато, тому важливим є синтез нових хімічних сполук і проведення серед них антимікробного скринінгу [4].

Перспективними в плані пошуку нових високо-ефективних антимікробних препаратів є четвертинні фосфонієві сполуки, які належать до катіонних поверхнево-активних речовин [7].

Мета дослідження

Визначити хіміотерапевтичну ефективність четвертинних фосфонієвих сполук - фосфонієвих сполук із гетероциклічними фрагментами (солі М-230 і М-448).

Матеріал і методи

Даний експеримент проводився на 10 морських свинках, масою 460-590 г. На зовнішній поверхні стегна, де напередодні вистригалася шерсть, симетрично з двох сторін шляхом висікання шкіри та фасціально-м'язевого шару створювалися 2 шкірно-м'язеві рани площею $180 \pm 2,5$ мм² (всього 20 ран). Рани наносились із дотриманням усіх правил асептики.

У рану вносили 0,1 мл добової агарової культури антибіотикостійкого золотистого стафілокока № 10, який містив в 1 мл 4 млрд мікробних тіл. Дном стерильної пробірки бактеріальна культура рівномірно розподілялася по всій поверхні рани і шляхом легких обертальних рухів втиралася упродовж 1 хвилини в тканину. Рани покривали стерильними марлевими серветками, які фіксували клеєм.

Дані тварини були розподілені на 5 експериментальних груп: 1-а група – 2 морські свинки (4 рани), лікування яких проводилось 1 % маззю сполуки М-230 на вазеліні; 2-а група – 2 морські свинки (4 рани), лікування яких проводилось 1 % маззю сполуки М-448 на вазеліні; 3-а група – 2 морські свинки (4 рани), лікування яких проводилось 1 % етонієвою маззю на вазеліні; 4-а група - 2 морські свинки (4 рани), лікування яких проводилось 1 % декаметоксиною маззю на вазеліні; 5-а група (контрольні) - 2 морські свинки (4 рани), лікування яких проводилось вазеліном (мазева основа).

Лікування ран проводилось 1 раз на день. Результати лікування оцінювалися за швидкістю загоєння ран, за площею та динамікою зміни мікрофлори ран.

Площу рани вимірювали на 3-й, 6-й, 8-й день і т.д. до епітелізації рани з інтервалом у 2 дні. Виміри здійснювались наступним чином. На рану накладали пластинку стерильного прозорого целофану і на неї маркером переносили розміри ран. Целофан наносили на міліметровий папір за допомогою якого вимірювали площу рани.

Обговорення результатів дослідження

На третю добу після інфікування морських свинок, що відповідало першій добі лікування, у тварин усіх 5 груп спостерігалось інфікування ран (гіперемія, набряк, гнійне виділення).

Перед лікуванням із гнійного виділення ран тварин була висіяна культура, що відповідала штамму золотистого стафілококу № 10. Посіви брали стерильним тампоном у пробірку з МПБ (після зняття кірочки, що покриває рану). Далі проводилися висіви із пробірок на чашки Петрі з МПА. Інкубація тривала впродовж 18 – 24 год, при 37 °С.

На третю добу після інфікування (перший день лікування) рани мали тенденцію до незначного збільшення (180,4 – 182,4 мм²) у порівнянні з вихідною площею (табл. 1). Краї ран гіперемовані, потовщені, різко виражена гіперемія та інфільтрація довкола ран. Рани покриті кірочкою, під якою спостерігається накопичення гною. У посівах суцільний ріст золотистого стафілокока.

На третій день лікування в дослідних тварин 1–4-ї груп спостерігалася тенденція до зменшення ран (176,1 – 180,6 мм²). Найменша площа ран спостері-

галась у 1-ї групи тварин. Краї ран гіперемовані, потовщені, спаяні з підлеглими тканинами. Інфільтрація тканин навкруги ран виражена. Рани покриті кірочками, що легко знімаються, після видалення яких спостерігається виділення гнійного характеру.

На шосту добу лікування в дослідних тварин 1–4-ї груп спостерігається зменшення площі ран (76,6 – 81,2 мм²). Краї ран потовщені, гіперемовані, спаяні з підлеглими тканинами. Виділення з ран незначне, серозно-гнійного характеру. При посівах спостерігали ріст поодиноких колоній золотистого стафілокока.

На восьму добу лікування краї ран тварин із груп № 1–4 потовщені, спаяні з підлеглими тканинами. Виділення з ран незначні, серозного характеру. Площа ран зменшилася до 58,2 – 65,3 мм². Дно ран покрито зернистими грануляціями рожевого кольору. Загальний стан тварин був добрий, вони активно приймали їжу.

На десяту добу від моменту лікування площі ран суттєво зменшилися 17,2 – 21,0 мм². Рани повністю виповнені грануляціями червоного кольору, виділення з ран відсутні. При посівах з ран ріст мікроорганізмів не спостерігається.

На десяту-дванадцятую добу спостерігається повна епітелізація ран у тварин дослідних груп № 1 та 3, а в 2 та 4 групах епітелізація ран наступила на дванадцятую-чотирнадцятую добу. При цьому слід звернути увагу на те, що загоєння ран, які лікувались етонієвою маззю, спостерігалось дещо швидше, ніж декаметоксиною маззю.

Таблиця 1

Площа ранової поверхні в процесі лікування (у мм²)

| Доба спостереження | 1 група | 2 група | 3 група | 4 група | 5 група |
|--------------------|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Площа рани в мм ² | | | | |
| 1 | 180,6 ± 1,9 | 181,3 ± 1,6 | 180,4 ± 2,1 | 182,4 ± 2,5 | 180,6 ± 2,1 |
| 3 | 176,1 ± 1,7 | 179,0 ± 1,6 | 179,7 ± 1,8 | 180,6 ± 2,3 | 183,3 ± 2,6 |
| 6 | 76,6 ± 2,3 | 80,0 ± 1,2 | 78,1 ± 1,6 | 81,2 ± 1,1 | 178,1 ± 1,8 |
| 8 | 58,2 ± 1,8 | 60,3 ± 1,2 | 63,6 ± 1,2 | 65,3 ± 1,7 | 160,0 ± 1,4 |
| 10 | 17,2 ± 1,4 | 19,8 ± 1,5 | 18,8 ± 2,0 | 21,0 ± 1,2 | 145,3 ± 1,6 |
| 12 | епітелізація | 11,2 ± 1,3 | епітелізація | 13,3 ± 1,6 | 134,8 ± 1,6 |
| 14 | - | епітелізація | - | епітелізація | 128,5 ± 1,5 |
| 20 | - | - | - | - | епітелізація |

Таблиця 2

Терміни повної епітелізації ран (дні)

| Групи тварин | Час повної епітелізації ран (дні) | p _к | p _е | p _д |
|--------------|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 група | 11,25±0,55 | < 0,01 | > 0,05 | < 0,05 |
| 2 група | 13,25±0,57 | < 0,05 | < 0,05 | > 0,05 |
| 3 група | 11,5±0,33 | < 0,01 | - | < 0,05 |
| 4 група | 13,0±0,47 | < 0,05 | < 0,05 | - |
| 5 група | 19,25±0,55 | - | < 0,01 | < 0,05 |

Примітка. p_к – ступінь достовірності стосовно до контрольної групи тварин (до 5 групи); p_е – ступінь достовірності стосовно до групи тварин, яка лікувалась етонієм (до 3 групи); p_д – ступінь достовірності стосовно до групи тварин, яка лікувалась декаметоксином (до 4 групи)

У контрольній групі тварин на третій день лікування спостерігалася тенденція до збільшення площі рани, яка дорівнювала 183,3 мм². Краї ран гіперемовані, потовщені, місцями відстають від дна рани. Різко виражена гіперемія та інфільтрація довкола ран. Рани покриті кірочкою, під якою спостерігається накопичення гною. У посівах із ран спостерігається суцільний ріст золотистого стафілокока.

Після видалення гною, м'язи що формують дно рани бліді, некротизовані.

На шосту добу лікування загальний стан тварин контрольної групи дещо покращився, вони почали вживати їжу. Площа ран за рахунок рівномірного стягування по всій окружності зменшилась, дорівнювала 178 мм². Гіперемія та інфільтрація країв ран зберігається. Під кірочкою у рані багато гною, у посівах - суцільний ріст золотистого стафілокока.

На восьму добу лікування у тварин контрольної групи спостерігалися виділення з ран гнійного характеру, краї ран потовщені, зпаяні з підлеглими тканинами. Інфільтрація та гіперемія оточуючих тканин дещо зменшилися. Площа ран зменшилась до 160,0 мм². При посівах – суцільний ріст золотистого стафілокока.

На десяту добу лікування загальний стан тварин контрольної групи покращився і не відрізнявся від здорових тварин, їх маса збільшується але ще не досягає вихідної. Площа ран зменшилась до 145,3 мм². Виділення з ран незначні, серозно-гнійного характеру. У посівах з ран – значний ріст золотистого стафілокока.

На дванадцяту добу площа ран зменшилась до 134,8 мм². Рани виповнені грануляціями, що продукують незначну кількість серозно-гнійного виділення. У посівах спостерігається незначна кількість золотистого стафілокока.

На чотирнадцяту добу площа ран значно зменшилась, дорівнювала 128,5 мм². Рани виповнені грануляціями, виділення з ран відсутні. У посівах – виділення золотистого стафілокока спостерігали в незначній кількості і лише з однієї рани.

Вказана динаміка загоєння ран спостерігалась і надалі до повної їх епітелізації на вісімнадцяту-двадцяту добу лікування (табл. 2).

Як видно з даних, наведених у табл. 2, у тварин 1-ї групи час повної епітелізації становив 11,25±0,55 днів і значно вірогідно ($p < 0,01$) відрізнявся від часу епітелізації ран у тварин контрольної групи (19,25±0,55 днів). Час повної епітелізації у тварин 2-ї групи становив 13,25±0,57 днів і також вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від часу епітелізації тварин контрольної групи. Водночас,

час повної епітелізації ран, лікування яких проводилось 1 % маззю сполуки М-230 був вірогідно ($p < 0,05$) меншим ніж при їх лікуванні декаметоксином (13,0±0,47 днів) та подібним до часу повної епітелізації ран, лікування яких проводилось 1 % етонієвою маззю (11,5±0,33). Щодо сполуки М-448, то час повної епітелізації ран при лікуванні нею був однаковим, як і при лікуванні ран декаметоксином.

Висновок

Проведене лікування локалізованої стафілокової гнійної інфекції м'язних тканин у морських свинок підтвердило хіміотерапевтичну ефективність фосфонієвих сполук М-230 і М-448, які проявили активність кращу чи на рівні препаратів порівняння – етонію та декаметоксину.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати зумовлюють доцільність подальшого дослідження з метою розробки на їх основі нових засобів, які могли б стати основою для створення антимікробних препаратів, придатних для профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології.

Література. 1. Богомолова Н. Динаміка устійливості к антибиотикам и частота выделения стафилококков и энтерококков у больных отделений реконструктивной хирургии / Богомолова Н., Большаков Л., Кузнецова С., Орешкина Т. // Антибиотики и химиотерапия. - 2011. - Т.56, №5-6. - С. 37-45. 2. Вільцанюк О.А. Алгоритм використання мазей фармацевтичної фірми «Дарниця» в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів м'язних тканин, спричинених антибіотикорезистентними штамами мікроорганізмів / Вільцанюк О.А., Хуторянський М.О. // Харківська хірургічна школа. - 2011. - №5. - С. 48-52. 3. Куля А. Порівняльний аналіз методів визначення антибіотикочутливості умовно-патогенних бактерій – збудників опортуністичних інфекцій людини / Куля А., Сабо Ю., Коваль Г., Бойко Н. // Мікро-біологічний журнал. - 2011. - Т. 73, №5. - С. 47-53. 4. Палій Г. Застосування нового вітчизняного дезінфекційного засобу горостену для профілактики госпітальних інфекцій / Палій Г., Ковальчук В., Граб'юк І. // Клінічна фармація. - 2008. - Т.12, №4. - С. 34-38. 5. Палій Г. Обґрунтування ефективності антисептичного препарату «Амосепт» у профілактиці госпітальної інфекції / Палій Г., Ковальчук В., Палій В. // Клінічна фармація. - 2008. - Т.12, №4. - С. 34-38. 6. Палій Г. Антимікробна активність нітазолу і метронідазолу до бактерій роду *Campylobacter* / Палій Г. // Буковинський медичний вісник. - 2001. - Т. 5, №4. - С. 152-155. 7. Палій Г. Вивчення впливу умов білкового навантаження та змін рН середовища на антимікробну активність декаметоксину та його композицій / Палій Г., Назарчук О., Стукан О., Палій Д. // Буковинський медичний вісник. - 2010. - Т. 14, №4. - С. 125-128. 8. Athanassiadis B. An in vitro study of the antimicrobial activity of some endodontic medicaments and their bases using an agar well diffusion assay / Athanassiadis B., Abbott P., George N., Walsh L. // Aust Dent J. - 2009. - 54(2). - P.141- 150. 9. Kuehn B.M. Scientists probe strategies to curb hospital-acquired infections / Kuehn B.M. // JAMA. - 2012. - V. 28. - P. 308- 328. 10. Eick S. Efficacy of chlorhexidine digluconate-containing formulations and other mouthrinses against periodontopathogenic microorganisms / Eick S., Goltz S., Nietzsche S., Jentsch H., Pfister W. // Quintessence Int. - 2011. - V.42(8). - P.687-700.

**ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ФОСФОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ С
ГЕТЕРОЦИКЛИЧНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ**

А. В. Гуменная

Резюме. На модели локальной стафилококковой инфекции проведено исследование химиотерапевтической активности ряда новых соединений из группы четвертичных фосфониевых соединений - фосфониевых соединений с гетероциклическими фрагментами. Показано лечебную эффективность этих соединений, что дает возможность их рекомендовать для дальнейших, в т.ч. клинических исследований.

Ключевые слова: четвертичные фосфониевые соединения, химиотерапевтическая эффективность, локальная стафилококковая инфекция.

**CHEMOTHERAPEUTICAL PROPERTIES OF
PHOSPHONIC COMPOUNDS WITH
HETEROCEYCLIC FRAGMENTS**

A. V. Gumenna

Abstract. On a model of local Staphylococcal infection an investigation of chemotherapeutic activity of a number of new compounds from the group of quaternary phosphonic compounds - phosphonic compounds with heterocyclic fragments has been carried out. Treatment effectiveness of these compounds that enables to recommend them in further clinical investigations has been shown.

Key words: quaternary phosphonic compounds, chemotherapeutic effectiveness, local Staphylococcal infection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2013.- Vol.12, №1 (43).-P.71-74.

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. І. Й. Сидорчук

© А. В. Гуменная, 2013