

УДК 615.099:546.18:547.85

А.В. Гуменна

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціТОКСИЧНІСТЬ РЯДУ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ФОСФОНІЄВИХ
СПОЛУК З ПІРИМІДИНОВИМ ЦИКЛОМ**Ключові слова:** четвертинні
фосфонієві сполуки, токсичність,
смертельна доза.**Резюме.** При одноразовому внутрішньоочеревинному способі введення вивчена гостра токсичність гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом. Встановлено, що за ступенем токсичності дані речовини належить до мало-токсичних речовин (IV клас токсичності) та помірно токсичних речовин (III клас токсичності).**Вступ**

З відкриттям антибіотиків такі тяжкі інфекційні процеси, як сепсис, перитоніт, гангрена і ряд інших, здавалося, стали зовсім керованими, але вже сьогодні знову забирають життя мільйонів людей. Причина цього явища - зростаюча стійкість бактерій до антимікробних препаратів [2]. Формування антибіотикорезистентних форм бактерій вплинуло на ефективність етіотропного лікування [1] - у зв'язку з швидким набуттям мікроорганізмами антибіотикорезистентності запропоновані раніше препарати сьогодні малоефективні [8]. Поширення резистентності до антибіотиків є реальною загрозою здоров'я людей і визначає необхідність прискореного і безупинного пошуку нових антибактеріальних препаратів [5], що належать як до відомих, так і принципово нових класів хімічних сполук [6] і можуть забезпечувати більше варіантів лікування [2].

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 [7], у т.ч. і шляхом спрямованого синтезу з встановленням залежності між структурою і біологічною активністю [4].

Однак таких груп препаратів не так багато, тому важливим є синтез нових хімічних сполук і проведення серед них антимікробного скринінгу [5].

Перспективними в плані пошуку нових високоєфективних антимікробних препаратів є четвертинні фосфонієві сполуки, що належить до катіонних поверхнево-активних речовин [4].

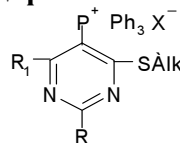
Важливою ознакою антимікробних препаратів є їх токсичність, вивчення якої є одним з обов'язкових етапів дослідження нових антимікробних засобів.

Мета дослідження

Визначити за умов гострого експерименту ступінь токсичності найперспективніших четвертинних фосфонієвих сполук - гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом (сполуки М-230 і М-448).

Матеріал і методи

Дослідження по вивченню токсичності було проведено на самцях білих неінбридних мишей. Гостра токсичність гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом (формули, яких наведені в табл. 1) вивчалася при одноразовому внутрішньоочеревинному способі введення різних доз досліджуваних сполук вранці натщесерце. Основним критерієм оцінки гострої токсичності вважали загибель тварин. Спос-

Таблиця 1**Будова гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом**

	Alk	R	R ₁	X
M230	CH ₃		S C ₆ H ₄ -Cl - 4	ClO ₄
M448	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅		ClO ₄

тереження проводили протягом 14 днів.

Крім середньосмертельної дози (ДЛ50) визначали також максимальну переносиму дозу (ДМТ) та абсолютно смертельну дозу (ДСЛ), а також часто вживані в токсикологічній практиці ДЛ16 та ДЛ84. При цьому для розрахунку летальних доз використовувалися метод пробіт-аналізу (метод В.Б.Прозоровського), що використовує спосіб найменших квадратів з розрахунком регресивного рівняння, та методи, які ґрунтуються на обробці характеристичної кривої нормального розподілу - методи Беренса та Кербера.

Обговорення результатів дослідження

При внутрішньоочеревинному введенні сполук М-448 та М-230 загибель самців білих мишей спостерігалася на 1-3 добу, у переважній більшості випадків упродовж першої доби після введення досліджуваних речовин.

Картина гострого отруєння після внутрішньоочеревинного введення сполук характеризувалась зменшенням рухової активності, в'ялістю,

зниженням реакції на зовнішні подразники, зміною частоти дихання.

Отримані результати смертності самців білих мишей після внутрішньоочеревинного введення сполуки М-448 використані для розрахунку її параметрів токсичності (летальних доз і їх границь).

Встановлено наступні параметри гострої токсичності для сполуки М-448:

$$\text{ДЛ}_0 (\text{ДМТ}) = 11,93 \text{ мг/кг}$$

$$\text{ДЛ}_{16} = 25,19 \text{ мг/кг}$$

$$\text{ДЛ}_{50} = 46,37 \pm 5,25 \text{ мг/кг}$$

$$\text{ДЛ}_{84} = 61,54 \text{ мг/кг}$$

$$\text{ДЛ}_{100} (\text{ДСЛ}) = 74,81 \text{ мг/кг.}$$

зону летальної дії (ДЛ84/ДЛ16), яка становить 2,44.

Проведене порівняння величин середньосмертельних доз сполуки М-448, які було розраховано за різними методами (пробіт-аналізу, Беренса та Кербера), показано їх несуттєву розбіжність (рис. 1).

Визначивши за умов гострого експерименту

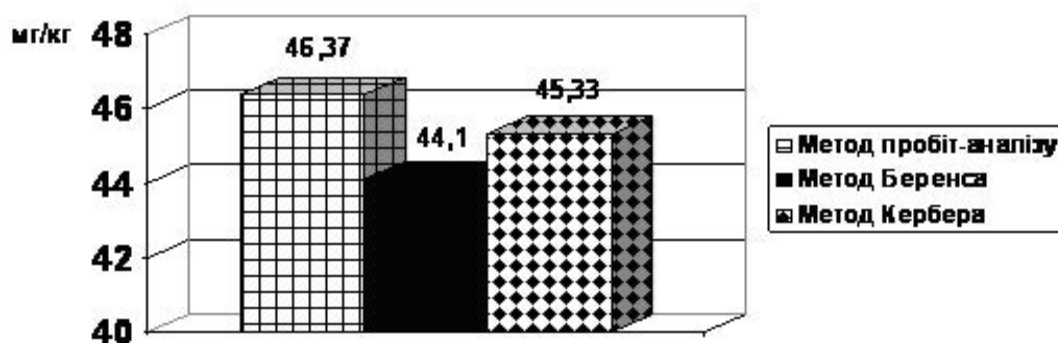


Рис. 1. Величини середньосмертельних доз (мг/кг) сполуки М-448, розраховані за методами пробіт-аналізу (В.Б.Прозоровського), Беренса та Кербера

почергово ступінь токсичності найбільш перспективних четвертинних фосфонієвих сполук - гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом (М-230 і М-448), провели

порівняння їх токсичних властивостей із відповідними показниками препаратів порівняння - етонію та декаметоксину (табл. 2).

Таблиця 2

Летальні дози ряду четвертинних фосфонієвих сполук та препаратів порівняння - етонію та декаметоксину (мг/кг)

Сполуки	Летальні дози		
	ДЛ ₀ (ДМТ)	ДЛ ₅₀	ДЛ ₁₀₀ (ДСЛ)
М-448	11,93	46,37	74,81
М-230	62,81	106,44	150,07
Етоній *	50	55	70
Декаметоксин **	36	41	49

Примітки: * - за Денисенко В.П., Піськом Г.Т., 1969

** - за Палієм Г.К., 1967

Як видно з даних, наведених у табл. 2, фосфонієві сполуки з гетероциклічними фрагментами (сполуки М-230 і М-448), середньосмертельні дози яких відповідно 106,44 мг/кг та 46,37 мг/кг,

володіють меншим ступенем токсичності, ніж препарат порівняння - декаметоксин.

Фосфонієва сполука М-230 (середньосмертельна доза 106,44 мг/кг) майже в два рази (у

1,94 раза) менш токсична, ніж етоній (середньосмертельна доза 55 мг/кг) та в 2,6 раза менш токсична, ніж інший препарат порівняння - декаметоксин (середньосмертельна доза 41 мг/кг). За класифікацією токсичних речовин при введенні в очередину порожнину тварин сполука М-230 належить за ступенем токсичності до мало-токсичних речовин (IV клас токсичності), тоді як препарати порівняння етоній та декаметоксин - до помірно токсичних речовин (III клас токсичності).

Інша фосфонієва сполука з гетероциклічними фрагментами - М-448 (середньосмертельна доза 46,37 мг/кг) за ступенем токсичності займає проміжне положення між декаметоксином (середньосмертельна доза 41 мг/кг) та етонієм (середньосмертельна доза 55 мг/кг). За ступенем токсичності сполука М-448 як і етоній та декаметоксин належить до помірно токсичних речовин (III клас токсичності).

Висновок

Таким чином, отримані нами експериментальні дані з вивчення токсичності дозволили виявити у четвертинних фосфонієвих сполук з гетероциклічними фрагментами ряд цінних з медичної точки зору якостей і зробити висновок про перспективність цієї групи хімічних сполук для медицини, оскільки вони можуть стати основою для створення антимікробних препаратів, придатних для профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології.

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 устойчивости к антибиотикам и частота выделения стафилококков и энтерококков у больных отделений реконструктивной хирургии / Н.Богомолова, Л.Большаков, С.Кузнецова, Т.Орешкина // Антибиотики и химиотерапия. - 2011. - Т.56, №5-6. - С. 37-45. 2. Сршова І.Б., Резистентність мікроорганізмів і антибактеріальна терапія / І.Б. Сршова, О.О. Висоцький, Т.В. Ширина, В.І. Ткаченко, А.О. Мочалова //

Жіночий лікар. - 2008. - №6. - 35. 3. Куля А. Порівняльний аналіз методів визначення антибіотикочутливості умовно-патогенних бактерій - збудників опортуністичних інфекцій людини / А.Куля, Ю.Сабо, Г.Коваль, Н.Бойко // Мікробіологічний ж. - 2011. - Т. 73, №5. - С. 47-53. 4. Листван В.М. Фосфонієві солі як потенційні антимікробні засоби / В.М. Листван, В.В. Листван, А.В.Малішевська, С.С. Дейнека // Вісник Житомирського державного університету. - 2008. - Випуск 41. Природничі науки. - С.228-232. 5.Палій Г. Застосування нового вітчизняного дезінфекційного засобу горостену для профілактики госпітальних інфекцій / Г. Палій, В. Ковальчук, І. Грабик // Клін. фармація. - 2008. - Т.12, №4. - С. 34-38. 6. 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. 7. Kuehn B.M. Scientists probe strategies to curb hospital-acquired infections / Kuehn B.M. // JAMA. - 2012. - V. 28. - P. 308- 328. 8. 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.

ТОКСИЧНОСТЬ РЯДА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ФОСФОНИЕВИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПИРИМИДИНОВЫМ ЦИКЛОМ

А.В.Гуменна

Резюме. При однократном внутрив брюшинном способе введения изучена острая токсичность гетероциклических фосфониевых солей с пиримидиновым циклом. Установлено, что за степенью токсичности данные вещества следует относить к малотоксичным веществам (IV класс токсичности) и умеренно токсичным веществам (III класс токсичности).

Ключевые слова: четвертичные фосфониевые соединения, токсичность, смертельная доза.

TOXICITY RANGE OF PHOSPHONIUM HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH PYRIMIDINE CYCLE

А.В.Гуменна

Abstract. In case of a single intraperitoneal mode of administration toxicity of phosphonium heterocyclic salts with pyrimidine cycle has been studied. It has been established that these substances recording to the degree of toxicity must be referred to low-toxic substances (IV toxicity class) and moderately toxic (III toxicity class).

Key words: quaternary phosphonium compounds, toxicity, lethal dose.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.41-43.

Рецензент – проф. Л.І.Власик

Надійшла до редакції 1.11.2014

© А.В.Гуменна, 2014