

УДК 547.233.4.057:615.012

І.П. Бурденюк,

В.Ф. Мислицький,

К.Г. Тащук,

В.О. Черноус

## БАКТЕРИЦИДНА ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ НОВИХ БІС-ЧЕТВЕРТИННИХ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ

**Ключові слова:** органічний синтез, бактерицидна активність, четвертинні амонійні солі.

**Резюме.** Робота присвячена синтезу біс-четвертинних амонійних солей що містять фрагменти ментолу. Проведено дослідження бактерицидної та антимікотичної активностей синтезованих сполук на серії "музейних" та виділених у хворих поширених штамів бактерій і грибів. Здійснено аналіз впливу довжини вуглеводного ланцюга та типу аніону амонійної солі на антисептичну дію досліджуваного класу сполук. Серед синтезованих препаратів виявлено сполуки з високою бактерицидною активністю.

### Вступ

На фоні постійно зростаючої захворюваності пацієнтів, спричиненою антибіотикорезистентними патогенними та умовно патогенними штамми мікроорганізмів, пошук ефективних антимікробних препаратів є актуальною проблемою сьогодення. На сьогодні в арсеналі лікарів є досить широкий асортимент антибіотичних засобів, проте значне зростання впродовж останнього часу кількості інфекційних захворювань, викликане полірезистентними штамми патогенних мікроорганізмів стимулює дослідників до пошуку більш ефективних бактерицидних, протигрибкових і противірусних препаратів з низькою токсичністю проти людини [1, 2].

Найбільш результативним шляхом створення нових ліків є підхід, що ґрунтується на модифікації відомих препаратів біологічно активними фрагментами з метою підвищення їх дії. Серед сполук, що мають виражену антимікробну та противірусну активність: тіосемикарбазидів, синтетичних нуклеозидів, похідних бензотіазолу, циклічних амінів, альдегідів [3-7] більш перспективними, на нашу думку, є об'єкти, що забезпечують кращу біодоступність препарату, зокрема розчинність у воді, можливість біодеструкції до нетоксичних метаболітів, які можуть бути виведені з організму та високу ефективність дії [8, 9].

Завдяки своїй особливій будові біс-четвертинні амонійні солі відповідають цим вимогам і тому є перспективними об'єктами для створення нових антисептиків. Розпочаті у 60-х роках минулого століття на кафедрі хімії Чернівецького медичного інституту дослідження, присвячені вивченню властивостей четвертинних амонійних солей, що започаткували впровадження у медичну практику етонію та декаметоксину знайшли своє продовження і зараз [10]. Завдяки особливостям структури цього класу сполук вони є досить зручними синтонами для отримання серій об'єктів із різними фармакофорними замісниками, що забезпечує більш ефективний пошук препаратів.

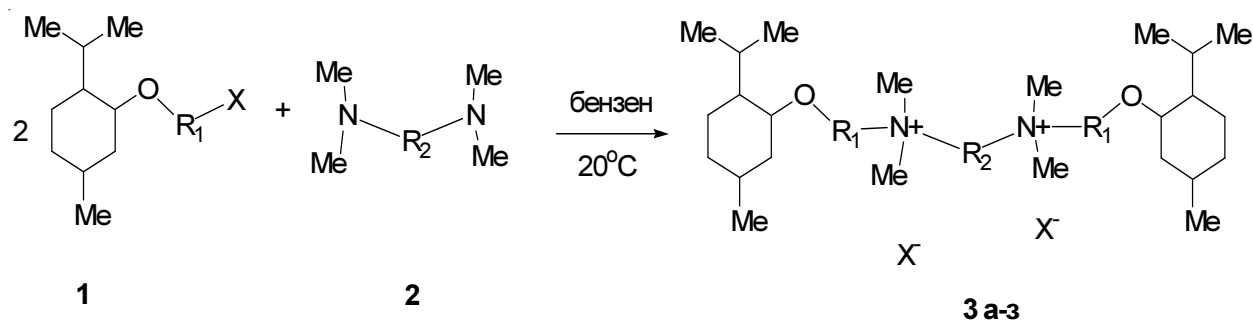
### Мета дослідження

Здійснити синтез нових типів біс-четвертинних амонійних солей і дослідити їх бактерицидну та протигрибкову активність.

### Матеріали і методи

Синтез цільових амонійних солей здійснювали алкілуванням галогеналкілоксиментолами 1 тетраметилалкілідендіамінів 2. Виявлено, що для повного завершення реакції алкілування необхідно 24 годинне перемішування еквівалентних кількостей реагентів у бензені при температурі 20°C.

Первинний мікробіологічний скринінг і вивче-



3, R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, R2 = CH<sub>2</sub>, X = Cl (а); R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>, R2 = CH<sub>2</sub>, X = Cl (б); R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R2 = CH<sub>2</sub>, X = Br (в); R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R2 = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, X = Br (г); R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, R2 = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, X = Br (д); R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>, R2 = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, X = Br (е); R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R2 = (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>, X = Br (є); R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, R2 = (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>, X = Br (ж); R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>, R2 = (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>, X = Br (з).

ння антибактеріальної активності синтезованих сполук (3 а-з) проводили згідно методичних рекомендацій по вивченню активності протимікробних та протигрибкових лікарських засобів методом послідовних серійних розведень із використанням рідких і твердих живильних середовищ залежно від роду та виду тест-мікроорганізмів [11]. Для бактеріальних культур брали 1%-ний м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) з рН 7,2. Культури β-гемолітичних стрептококів досліджували з використанням 1%-ного глюкозного МПБ.

Визначення біологічної активності сполук музейних і свіжовиділених штамів патогенних грибів роду *Candida* проводили в рідких середовищах Сабуро при рН 6,8.

Для визначення чутливості використано добові культури бактерій, що вирости на відповідних живильних середовищах при температурі 37°C. Дріжджеподібні гриби роду *Candida* для дослідів брали у дводобовому віці.

Культури бактерій мікрофлори вносили в пробірки титраційних рядів досліджуваних препаратів у дозі 100000 мікробних клітин на 1,0 мл жи-

вильного середовища. Культуру роду *Candida* вносили у дозі 10000 клітин на 1,0мл відповідно.

Підрахунки результатів проводили через 20-24 год. від початку інкубації. Останнє розведення препарату з відсутністю росту культури приймали за мінімальну бактериостатичну (МБсК) або фунгістатичну (МФсК) концентрацію. за мінімальну бактериостатичну (МБсК) або фунгістатичну (МФсК) концентрацію. За мінімальну бактерицидну (МБцК) або фунгіцидну (МФцК) концентрації препаратів приймали найменшу концентрацію у розчині, висіви з якого на відповідні тверді живильні середовища через 20-24 години (для грибів 48 год) термостатування ріст мікроорганізмів був відсутній.

#### Обговорення отриманих результатів

Отримані амонійні солі 3 а-з - тверді, гігроскопічні речовини, добре розчинні у воді. Їх будова та склад надійно доведені сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

Дослідження бактерицидної активності показали, що у концентраціях 0,48-1000 мкг/мл всі

Таблиця

#### Протимікробна активність біс-четвертинних солей (3 а-з)

Сполуки	<i>S.aureus</i> АТСС-25923		<i>E.coli</i> АТСС-25922		<i>P.aeruginasa</i> АТСС-2523		<i>B.subtilis</i> АТСС-6633	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
3а	0,97	15,6	500	1000	250	500	250	500
3б	0,24	0,48	31,25	62,5	62,5	125	15,6	62,5
3в	1,25	3,9	500	1000	62,5	125	125	250
3г	0,24	0,48	62,5	125	15,6	62,5	7,8	15,6
3д	0,24	0,48	31,2	62,5	15,6	62,5	15,6	62,5
3е	0,24	0,48	31,25	62,5	7,8	31,25	7,8	15,6
3є	0,97	3,9	15,6	31,25	62,5	125	125	250
3ж	0,97	3,9	250	1000	125	500	250	500
3з	0,97	3,9	250	500	125	500	125	250
Сполуки	<i>C.albicans</i> АТСС-885-653		<i>S.aureus</i> *		<i>S.pyogenes</i> **		<i>C.albicans</i> *	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
3а	31,2	62,5	0,48	15,6	0,48	3,9	7,8	31,25
3б	3,9	7,8	0,12	3,9	0,24	1,95	1,95	7,8
3в	31,25	62,5	0,97	7,8	1,95	7,8	15,6	62,5
3г	3,9	7,8	0,12	1,95	0,24	1,95	1,25	7,8
3д	1,95	3,9	0,12	1,25	0,12	0,97	1,25	7,8
3е	0,97	1,95	0,12	1,95	0,12	0,96	0,48	1,95
3є	7,8	15,6	0,48	3,9	7,8	31,25	3,9	15,6
3ж	7,8	15,6	0,48	7,8	1,95	7,8	3,9	15,6
3з	1,95	3,9	0,48	15,6	0,95	7,8	1,95	7,8

\* - 10 свіжовиділених штамів; \*\* - 5 свіжовиділених штамів

досліджувані сполуки пригнічують ріст більшості штамів бактерій. Особливо цікавим є той факт, що ці сполуки виявляють більшу ефективність проти всіх типів свіжовиділених штамів бактерій у концентраціях 62,5-0,48 мкг/мл. Встановлено, що на дезінфікуючу дію препаратів впливає довжини аліфатичного ланцюга як між амонійними центрами так і між катіонними центром і залишком ментолу. Зокрема, найвищі показники бактерицидної дії зафіксовані для 3 г-е для яких кількість атомів карбону в радикалі R2 становить 5-10 одиниць, а кількість атомів карбону в радикалі R1 - 2-6 одиниць. Найбільш ефективною виявилася сполука 3е, яка проявила високу бактерицидну активність проти всього спектру штамів досліджуваних тест-культур у діапазоні концентрацій 0,24-31,2 мкг/мл.

У цілому, отримані дані свідчать, що найбільшу ефективність досліджувані речовини мають по відношенню до групи грампозитивних бактерій (стрептококів та стафілококів), мінімальна бактериостатична концентрація для яких коливається в межах 0,24-14,6 мкг/мл. Слід відмітити високу чутливість до дії препаратів антибіотико-резистентних штамів стафілокока.

### Висновки

1. Синтезовані біс-четвертинні амонійні солі володіють антимікробною активністю проти широкого спектру як музейних так і свіжовиділених штамів бактерій і грибів.

2. Досліджувані речовини в більшій мірі виявляють антисептичну дію по відношенню до тест культур грампозитивних штамів мікроорганізмів порівняно з грамнегативними.

3. Встановлено оптимальні параметри молекули, що забезпечують найвищі показники бактерицидної активності.

### Перспективи подальших досліджень

Синтезовані біс-четвертинні амонійні солі виявляють високу бактерицидну активність, що дозволяє стверджувати про перспективність їх подальших досліджень і наступне впровадження у медичну практику.

**Література.** 1. Андрейчук М.А., Конча В.С. Медичні аспекти проблеми біологічного тероризму // Інфекційні хвороби. - 2002. - №3. - С.5-11. 2. Черздеєв А.Н. Проблема біомедицини на рубежі ХХІ века // Сб. тр. Биомед. секции РАЕН. - 2000. - Т.69. С.218-225. 3. Feitz V., Robert D., Vansover A., Stematsky T. Riggs J.L. Inhibition of human immunodeficiency virus N-methylisatin-beta-4'-diallylthiasemicarbazone. - 1994. - Vol.24. - N4. - P.305-314. 4. Smees A.F., Sidwell R.W. A review of compounds exhibiting antiherpesvirus activity in animal models // Antiviral Res. - 2003. - Vol. 57. - N1-2. - P.41-52. 5. Жунгиету Г.И. Рехтер М.А. Изатин и его производные. - Кишинев: Житница. - 1977. - 220с. 6. Neys J., Clerc E.A. Therapy and short-term prophylaxis of herpesvirus infections: historical background and perspective // Antiviral Res. - 2003. - Vol.57. - N1-2. - P.25-33. 7. Заїка Л.А., Болсунова О.І., Погопольський А.І. Противірусні, протипухлинні та імуномодельючі властивості лікувального препарату Ізотіазон: Монографія. - К.: Колообіг. - 2010. 212с. 8. Фосфометильні похідні динітроанілінів / О.Л. Чуйко, Ю.В. Короткий, В.О. Боднар // Журн. органічної та фарм. хімії. - 2015. - Т. 13. - Вип. 2 (50). - С.57-63. 9. Определение чувствительности микробных клеток к сульфаниламидным препаратам методом электролитического анализа // О.И. Гулай, В.А. Бунин, А.С. Ларионова // Антибиотики и химиотерапия. - 2015. - Т.60. - №3-4. - С.14-19. 10. Денисенко В.П., Палий Г.К., Травень Г.А., Невская Т.Л. / Изучение антимикробных и фармакологических свойств аммониевых солей - производных гекса- и гептаметиленамина // В кн: Антибиотики. - Вып. 2. - Киев. - 1957. - С.156-162. 11. Воляньский Ю.Л., Гриценко І.С., Широбоков В.П. та ін. // Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. - К., 2004. - 38 с.

**БАКТЕРИЦИДНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БИС-ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ**

*И.П.Бурденюк, В.Ф. Мыслицкий, К.Г. Ташук, В.А. Черноус*

**Резюме.** Работа посвящена синтезу бис-четвертичных аммониевых солей, содержащих фрагменты ментола. Проведено исследование бактерицидной и антимикотической активности синтезированных соединений на серии "музейных" и выделенных у больных известных штаммов бактерий и грибов. Поведен анализ влияния длины углеводородной цепи и типа аниона аммонийной соли на антисептическое действие. Среди синтезированных препаратов определены соединения с высокой бактерицидной активностью.

**Ключевые слова:** органический синтез, бактерицидная активность, четвертичные аммонийные соли.

### ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW BIS-QUATERNARY AMMONIUM SALTS

*I.P. Burdeynyuk, V.F. Myslytsky, K.G. Tashchuk, V.O. Chornous*

**Abstract.** The paper discusses methods for the synthesis of bis-quaternary ammonium salts containing fragment menthol. A study of the bactericidal activity of the compounds synthesized in a series of strains bacteria and fungi. The dependence of the bactericidal activity of the carbon chain length and type of the ammonium salt. Among the studies found connections substance with a high bactericidal activity.

**Key words:** organic synthesis, bactericidal activity, quaternary ammonium salts.

### Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

*Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol.15, №1 (55). - P.22-24.*

*Надійшла до редакції 05.02.2016*

*Рецензент – доц. О.В. Геруш*

*© І.П.Бурденюк, В.Ф.Мыслицкий, К.Г. Ташук, В.О.Черноус, 2016*