

Рекомендована д.ф.н., членом-кореспондентом АНТК України В.І.Кабачним

УДК 615.015.4:542.91:547.789.1:547.461.2

## ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНА АКТИВНІСТЬ АМІНОГУАНІДИНОВИХ ПОХІДНИХ 5-НІТРОФУРАНУ І ТІАЗОЛІДИНУ В ДОСЛІДАХ IN VIVO

Б.А.Самура, А.В.Дралкін, Е.Л.Тарасявічус, Р.Й.Раджюнас

Українська фармацевтична академія

Каунаська медична академія

Встановлено, що РТ-355 та АД-8 — нові синтетичні аміногуанідинові похідні 5-нітрофурану і тiazолідину мають широкий спектр антибактеріальної дії не тільки в дослідках *in vitro*, але і в дослідках *in vivo*. На прикладі септицемії мишей лінії СВА, викликаній внутрішньоочеревинним введенням одноразових летальних доз *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* та *S.typhimurium* і дворазової летальної дози *P.aeruginosa*, було встановлено, що РТ-355 та АД-8 виявляють кращу хіміотерапевтичну активність, ніж фурадонін та цефуроксим і слабшу активність, ніж цефотаксим.

Нові, синтезовані в Каунаській медичній академії аміногуанідинові похідні 5-нітрофурану і тiazолідину РТ-355 та АД-8 виявили виражені антибактеріальні властивості в дослідках *in vitro*.

Мета цього дослідження полягала в порівняльному вивченні хіміотерапевтичної дії та структурних аналогів у дослідках *in vivo* на моделі септицемії мишей лінії СВА, викликаній внутрішньоочеревинним введенням одноразових та дворазових летальних доз тест-штамів *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* та *S.typhimurium*.

### Матеріали та методи

Вивчаємі сполуки 4{5-[β-/5-нітро-2-фурил/аліліден]-4-оксоδ<sup>2</sup>- тiazолін-2-іл}-1-[β-/5-нітро-2-фурил/аліліден]аміногуанідин (РТ-355) та аміногуанідинова сіль 5-/5нітро-фурфуриліден/-4-оксо-2-тіоксо-тiazолідину (АД-8) були синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Каунаської медичної академії. В ролі препаратів порівняння використовувались такі лікарські засоби: фурадонін та похідні 4-аміноцефалоспороанової кислоти — цефатоксим і цефуроксим.

В ролі інфікуючих агентів були використані штами бактерій, вилучених з ТИСК ім. Л.А.Тарасевича (м. Москва): *Pseudomonas aeruginosa*, *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*

*typhimurium*. Для вивчення антибактеріальної активності *in vivo* були використані миші обох статей масою 18-20 г лінії СВА, одержаних з Столбова (Московська обл.).

Антибактеріальна активність нових сполук в дослідках виявлялась на моделі гострої бактеріальної інфекції мишей, викликаній внутрішньоочеревинним введенням суспензії *E.coli*, *P.aeruginosa*, *S.typhimurium*, *K.pneumoniae* в дозі ЛД<sub>100</sub>.

Кожна сполука, стабілізована ТВІНом-80, розчинялась у фізіологічному розчині і вводилась лабораторним тваринам в шлунок в об'ємі 0,1 мл на 100 г ваги тіла. В першій серії дослідів препарати вводились одноразово через 1 год. після зараження. В другій серії дослідів препарати вводились багаторазово на протязі 5 днів. Кількість тварин, які вижили та загинули у дослідних групах і які одержували різні дози сполук, враховувалась через тиждень після інфікування. ЕД<sub>50</sub> розраховувались за допомогою пробіт-методу Litchfield-Wilcoxon [1].

### Результати та їх обговорення

Результати вивчення терапевтичної дії сполук РТ-355, АД-8 і препаратів порівняння у відношенні системних інфекцій мишей наведені в табл. 1 та 2. Як показують дані табл. 1, сполуки РТ-355 і АД-8 за своїми протектними властивостями перевершують фурадонін і поступаються цефотоксиму у відношенні інфекцій, викликаних внутрішньоочеревинним введенням *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.coli* і *S.typhimurium* в дозах ЛД<sub>100</sub>. Слід відмітити, що ЕД<sub>50</sub> не вдавалось розрахувати для РТ-355, АД-8 і фурадоніну (тільки ЕД<sub>40</sub>) у відношенні інфекцій мишей, викликаних введенням *P.aeruginosa*, а для АД-8 (тільки ЕД<sub>30</sub>) — при інфекції, викликаній *K.pneumoniae*. Для фурадоніну ЕД<sub>50</sub> не вдалось розрахувати ні при жодній з експериментальних септицемій, що, можливо, викликано його токсичністю.

Таблиця 1

Антибактеріальна активність РТ-355, АД-8 і препаратів порівняння в дослідах при їх одноразовому введенні мишам лінії СВА

Заражаючий агент	Заражаюча доза, клітин/г	Сполука	Доза мкг/мл		Кількість мишей, що вижили по днях спостережень							ОД <sub>50</sub> , мг/кг
					1	2	3	4	5	6	7	
Pseudomonas aeruginosa	1,3 · 10 <sup>7</sup>	РТ-355	100	6	6	4	2	2	2	2	2	ОД <sub>40</sub> = 33,3
			50	6	6	5	5	4	3	3		
			20	6	5	3	3	0				
		АД-8	100	6	6	3	3	1	1	0		-
			50	6	6	4	2	0				
			20	6	5	2	0					
		Фурадонін	100	6	2	2	0					-
			50	6	3	0						
			20	6	1	0						
		Цефотаксим	50	6	6	5	5	5	5	5	5	25,1
			20	6	6	4	3	2	2	2	2	
			10	6	4	2	2	0				
Escherichia coli	8 · 10 <sup>7</sup>	РТ-355	100	6	6	6	6	6	6	6	6	6, -
			50	6	6	4	4	4	4	4	4	
			20	6	2	2	0					
		АД-8	100	6	6	6	5	5	5	5	5	50,0
			50	6	6	3	3	2	2	2	2	
			20	6	4	3	1	0				
		Фурадонін	100	6	4	2	2	2	2	2	2	-
			50	6	4	2	0					
			20	6	3	0						
		Цефотаксим	10	6	6	6	6	6	6	6	6	3,2
			5	6	6	5	5	5	5	5	5	
			2	6	6	3	3	3	2	2	2	
Klebsiella pneumoniae	10 · 10 <sup>7</sup>	РТ-355	50	6	6	5	5	4	4	4	4	27,1
			20	6	6	3	3	2	2	2	2	
			10	6	6	3	1	1	1	0		
		АД-8	50	6	6	3	3	1	0			ЕД <sub>30</sub> = 34,2
			20	6	6	3	3	1	0			
			10	6	6	2	0					
		Фурадонін	100	6	5	2	1	0				-
			50	6	6	3	2	2	1	1	1	
			20	6	4	1	0					
		Цефотаксим	20	6	6	6	6	6	6	6	6	10,0
			10	6	6	4	4	3	3	3	3	
			5	6	5	3	3	1	0			
Salmonella typhimurium	10 · 10 <sup>7</sup>	РТ-355	50	6	6	5	4	4	4	4	4	32,9
			20	6	4	3	3	1	1	0		
		АД-8	100	6	6	6	6	6	6	6	6	46,6
			20	6	5	4	4	4	4	4	4	
			10	6	3	2	0					
		Фурадонін	100	6	6	5	3	3	3	3	3	ЕД <sub>40</sub> = 32,4
			50	6	6	5	3	3	3	3	3	
			20	6	6	4	4	2	1	1	1	
		Цефотаксим	20	6	6	6	6	6	6	6	6	10,0
			10	6	5	3	3	3	3	3	3	
			5	6	3	1	1	1	0			

\*У випадку P.aeruginosa сполука вводилась двічі — через 1-3 год. після зараження.

Антибактеріальна активність нових синтезованих сполук і препаратів порівняння в досліджах *in vivo* на моделі системної інфекції мишей лінії СВА, викликаній введенням *P.aeruginosa* (заражаюча доза  $2,4 \cdot 10^7$  клітин/г)

Сполука	Доза, мг/кг	Три-валість лікування, днів	Кількість мишей в групі	Кількість мишей, що вижили по днях спостережень						
				1	2	3	4	5	6	7
1. РТ-355	50	5	7	7	7	7	5	5	5	5
	25	5	7	7	6	6	5	5	5	4
	10	5	7	7	6	4	4	4	2	2
2. АД-8	50	5	7	7	5	4	2	2	2	2
	25	5	7	7	6	4	3	3	0	
	10	5	7	7	7	7	7	7	7	7
3. Фурадонін	50	5	7	6	4	3	1	0		
4. Цефотаксим	50	5	7	7	7	7	7	6	6	6
5. Цефуросим	50	5	7	7	5	3	3	1	1	1
6. Контроль	-	5	7	7	5	3	0			

При вивченні терапевтичного ефекту нових сполук на моделі інфекції мишей, викликаній введенням *P.aeruginosa* в дозі, що вдвічі перевищує ЛД<sub>100</sub>, було встановлено, що введення РТ-355 протягом 5 днів перешкоджає загибелі лабораторних тварин. Розрахована ЕД<sub>50</sub> дорівнювала 16,4 мг/кг (табл. 2).

В результаті проведених досліджень було встановлено, що внутрішньошлункове введення АД-8 в дозі 10 мг/кг протягом 5 днів запобігає загибелі мишей, заражених двократною ЛД<sub>100</sub> *P.aeruginosa*. Подібний ефект при введенні мишам АД-8 в концентраціях 25 і 50 мг/кг не спостерігався.

Як показують результати, представлені в табл. 2, нові синтезовані сполуки за антибактеріальним та хіміотерапевтичним ефектом по відношенню до інфекції мишей, викликаній *P.aeruginosa*, перевищують дію фурадоніну і цефуросиму.

## ВИСНОВКИ

1. В результаті дослідження хіміотерапевтичної активності аміногуанідинових замінників 5-нітрофурану і тiazолідину РТ-355 та АД-8 на моделі септицемії мишей, викликаній внутрішньоочеревинним введенням 100%-х летальних доз *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* і *S.typhimurium*, встановлено, що вивчені сполуки перевершують за дією фурадонін, але поступаються цефотаксиму.

2. При лікуванні заражених *P.aeruginosa* тварин в дозі, яка в 2 рази перевищує ЛД<sub>100</sub>, виявлено, що при щодобовому введенні РТ-355 в дозі 16,4 мг/кг протягом 5 днів мало місце виживання 50% інфікованих мишей.

3. Порівняння хіміотерапевтичної дози сполук в концентрації 50 мг/кг на моделі інфекції мишей, викликаній введенням двократною ЛД<sub>100</sub> *P.aeruginosa*, показало, що РТ-355 і АД-8 виявились більш активними, ніж фурадонін та цефуросим.

## ЛІТЕРАТУРА

1. M.Mitsukude, M.Inau and S.Mitsuhashi. *In vitro and in vivo Antibacterial Activity of the new Semisynthetic Cephalosporin Cefpirome. Azzneim. — Forsch./ Drug Res. — Vol. 39 (1). — №1. — 1989. — P. 26-30.*

УДК 615.015.4:542.91:547.789.1:547.461.2

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОГУАНИДИНОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-НИТРОФУРАНА И ТИАЗОЛИДИНА В ОПЫТАХ IN VIVO

Б.А.Самура, А.В.Дралкин, Э.Л.Тарасявичус, Р.Й.Раджюнас  
Установлено, что РТ-355 и АД-8 — новые синтетические аминогуанидиновые производные 5-нитрофурана и тiazолидина обладают широким спектром антибактериального действия не только в опытах *in vitro*, но и в опытах *in vivo*. На модели септицемии мышей, вызванной внутрибрюшинным введением однократных летальных доз *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* и *S.typhimurium* и двукратной летальной дозы *P.aeruginosa* показано, что РТ-355 и АД-8 превосходят химиотерапевтическую активность фурадонина и цефуросима и уступают цефотаксиму.

UDC 615.015.4:542.91:547.789.1:547.461.2

CHEMIOTHERAPEUTIC ACTIVITY OF AMINOGUANIDIN DERIVATIVES OF 5-NITROFURAN AND THIAZOLIDIN IN VIVO

B.A.Samura, A.V.Dralkin, E.L.Tarasavichus, R.J.Radjunas  
RT-355 and AD-8 — the new synthetic aminoguanidin derivatives of 5-nitrofurane and thiazolidin have a broad spectrum of antibacterial activity not only *in vitro* studies, but also *in vivo* experiments. RT-355 and AD-8 exhibited more excellent *in vivo* activity than furadonin and cefuroxime and were less active than cefurotaxime in case of the single 100% lethal dose intraperitoneally of *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* and *S.typhimurium* and twice 100% lethal dose intraperitoneally administration of *P.aeruginosa* to mice.