УДК 615.281:547.835.8

А.В. Таран, Н.И. Романенко, Л.В. Евсеева, А.В. Матвийчук

Национальный фармацевтический университет

Запорожский государственный медицинский университет

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ФУНГИСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 7-n-МЕТИЛ- И 7-ХЛОРОБЕНЗИЛ-8-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

Проведено исследование антибактериальной и фунгистатической активности 7-п-метил-бензил- и 7-(4'-хлоробензил)-8-монозамещенных теофиллина на коллекции индикаторных тест-штаммов микроорганизмов. Среди 29 исследованных веществ соединение 26 обладает наиболее выраженной антимикробной и фунгистатической активностью, которая сопоставима с действием эталонных препаратов сравнения.

Ключевые слова: производные 7-*п*-метилбензил- и 7-(4'-хлоробензил)-8-монозамещенных теофиллина; антибактериальная и фунгистатическая активность

введение

Инфекционные заболевания человека вызывают микроорганизмы (вирусы, бактерии, простейшие, грибы и др.). Ликвидация их в организме осуществляется системой иммунитета и химиотерапевтическими средствами. Для борьбы с инфекционными болезнями в клинической практике широкое применение нашли природные и полусинтетические химиотерапевтические средства с антибактериальной, противогрибковой, противопротозойной и противоопухолевой активностью [2-4]. В процессе применения к антибиотикам может развиться устойчивость к микроорганизмам, возможно образование перекисной резистенции [7,8]. Развитие резистентности связано в основном с выработкой микроорганизмами специфических ферментов β-лактамаз (пенициллиназ), гидролизирующих β-лактамное кольцо антибиотиков, что лишает их антимикробной активности и приводит к развитию резистентных штаммов микроорганизмов [1, 5, 9,]. Несмотря на высокую избирательность действия, антибиотики могут вызывать ряд побочных эффектов: аллергические реакции, суперинфекции (дисбактериоз, ослабление иммунитета) и токсические явления (диспепсию, флебиты, нарушения функции печени, почек) [10].

В связи с этим важной проблемой остается поиск новых химиотерапевтических средств, ко-

торый в настоящее время проводится среди различных классов органических веществ. В этом плане наше внимание привлекли новые синтетические производные 3-метилксантина.

Целью исследования была оценка антибактериальной и фунгистатической активности новых синтетических 7-*п*-метилбензил- и 7-(4'-хлоробензил)-8-монозамещенных теофиллина.

материалы и методы

Объектом исследования были весинтезированных ществ ряду впервые 7-п-метилбензил-8-монозамещенных Teoфиллина (соед. 1-20) и 7-(4'-хлоробензил)-8-монозамещенных теофиллина (соед. 29). Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физикохимических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрических методов исследования, а чистота синтезированных соединений контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Оценку антибактериальной и фунгистатической активности проводили на коллекции индикаторных тест-штаммов микроорганизмов, полученных из музея животных культур Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Тарасевича (Москва) и Института усовершенствования врачей (Санкт-Петербург). Коллекция включала штаммы:

© А.В. Таран, Н.И. Романенко, Л.В. Евсеева, А.В. Матвийчук, 2010

- 1. Штаммы бактерий: E.Coli кишечная палочка, Pseudomonas aureginosa синегнойная палочка, Staphylococcus aureus золотистый стафилококк, Shigella flexneri дизентерийная палочка.
- 2. Штаммы грибов: Candida spp. дрожжеподобные грибы рода Кандида.

Для культивирования бактерий использовали бульон Хоттингера (рН 7,2-7,4), а для грибов – среду Сабуро (рН 6,0-6,8).

Антимикробная и фунгистатическая активность оценивалась по минимальной подавляющей концентрации (МПК) — наименьшему количеству вещества, которое полностью задерживало рост бактерий или грибов после выращивания [4]. Эталонными препаратами сравнения служили ампициллин, фарингосепт и нистатин.

Определение МПК проводили общепринятым методом серийных разведений с коэффициентом 2 в жидкой питательной среде. С этой целью готовилось исходное разведение испытуемого соединения с концентрацией 500 мкг в 1 мл питательной среды (бульон Хоттингера).

В дальнейшем проводилось последовательное двукратное разведение, в результате чего в 1 мл питательной среды содержалось 250, 125, 62,5, 31,25 мкг вещества и т.д.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в ряду 7-п-метилбензил-8монозамещенных теофиллина (соед. 1-20) большинство веществ обладает умеренной антибактериальной активностью (табл.). Наиболее активным оказалось соединение 7, которое содержит в 7-м положении молекулы теофиллина п-метилбензильный заместитель, а в 8-м о-хлоробензилиденгидразиновый радикал. Соединение 7 в концентрации 31,25 мкг/мл оказывает антибактериальную активность в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка, в концентрации 62,5 мкг/мл - в отношении синегнойной и дизентерийной палочек, а в концентрации 125 мкг/мл проявило фунгистатическую активность в отношении дрожжеподобных грибков. Замена в 8-м положении молекулы теофиллина о-хлоробензилиденгидразинового радикала (соед. 7) на п-бромобензилиденгидразиновый (соед. 14), п-хлоробензилиденгидразиновый (соед. 6), (α-метил)-бензилиденгидразиновый (соед. 5), о-гидроксибензилиденгидразиновый (соед. 4), п-метоксибензилиденгидразиновый (соед. 3), бензилиденгидразиновый (соед. 2) заместители приводит к уменьшению антимикробной и фунгицидной активности исследуемых веществ.

Умеренную антибактериальную активность оказывает большинство производных 7-(4'-хлоробензил)-8-замещенных теофиллина (соед. 21-29). Наиболее активным было соединение 26 — 7-(4'-хлоро)бензил-8-(2"-хлоро) бензилиденгидразинотеофиллин, которое подавляет рост кишечной и синегнойной палочек в концентрации 15,625 мкг/мл, золотистого стафилококка и дизентерийной палочки в концентрации 31,25 мкг/мл, а в концентрации 125 мкг/мл проявило фунгистатическую активность в отношении дрожжеподобных грибков.

Минимальная подавляющая концентрация соединения 26 на указанные выше штаммы микроорганизмов была сопоставима с эталонными препаратами сравнения ампициллином, фарингосептом и нистатином.

На спектр и силу антибактериальной и фунгистатической активности оказывает влияние введения различных заместителей в химические структуры молекул производных теофиллина. Установленная зависимость антимикробного и противогрибкового действия от химической структуры используется при дальнейшем проведении синтеза биологически активных веществ в ряду замещенных теофиллина.

Таким образом, среди изученных веществ наиболее активным оказалось соединение 26, антибактериальная и фунгицидная активность которого сопоставима с эталонными препаратами сравнения, а в некоторых случаях превосходит антибактериальную активность ампициллина и фарингосепта.

выводы

- Соединение 26 7-(4'-хлоро)бензил-8-(2"-хлоро)бензилиденгидразинотеофиллин подавляет рост кишечной и синегнойной палочек, при МПК 15,625 мкг/мл, а при МПК 31,25 мкг/мл подавляет рост золотистого стафилококка и дизентерийной палочки. Антибактериальная и фунгицидная активность соединения 26 сопоставима с ампициллином, фарингосептом и нистатином.
- Дальнейшее проведение целенаправленного синтеза и изучения антимикробных свойств в ряду замещенных теофиллина является перспективным направлением для изучения антибактериальной и фунгистатической активности и создания на их основе химиотерапевтических средств.

Таблица

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ФУНГИСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 7-n-МЕТИЛБЕНЗИЛ- И 7-(4'-ХЛОРОБЕНЗИЛ)-8-МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА

Соеди-	Минимальная подавляющая концентрация веществ, мкг/мл				
нение	Кишечная	Синегной-	Золотистый	Дизентерий-	Дрожжеподоб-
No	палочка	ная палочка	стафилококк	ная палочка	ные грибки
1	250	125	250	125	500
2	125	250	250	250	500
3	125	125	250	125	500
4	125	62,5	125	125	250
5	125	62,5	125	125	250
6	62,5	125	125	125	250
7	31,25	62,5	31,25	62,5	125
8	125	250	250	125	125
9	125	250	250	250	+
10	125	125	62,5	62,5	125
11	125	125	125	125	250
12	125	62,5	62,5	125	250
13	500	250	250	125	250
14	31,25	125	62,5	125	125
15	125	125	62,5	31,25	125
16	250	125	250	125	250
17	1250	62,5	62,50	125	250
18	125	125	125	250	250
19	125	62,5	1250	250	250
20	125	625	125	62,5	250
21	250	125	+		_
22	125	125	125	250	250
23	31,25	15,62	31,25	125	125
24	250	125	250	125	+
25	125	250	500	250	5600
26	15,625	15,625	31,25	31,25	125
27	+	500	500	+	+
28	125	250	250	500	_
29	125	125	125	250	250
Ампицилли		31,25	62,5	31,25	+
Фарингосепт 15,6		31,25	62,5	31,25	+
Нистатин 250		125	125	250	62,5

Примечание. «—» — соединение не испытано, «+» — соединение в концентрации $500~{\rm mkr}/{\rm mn}$ не подавляет рост бактерий и грибов

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

- Березняков И.Г. Резистентность микробов к антибиотикам / И.Г. Березняков // Клин. антибиотикотерапия. – 1999. – №3 – С. 27-31.
- Бухарин О.В. Межбактериальные взаимодействия / О.В. Бухарин, Б.Я. Усвянцов, Л.М. Хуснутдиева // Журн. микробиол. – 2003. – №4. – С. 3-8.
- Крюков А.И., Туровский А.Б. Этиотропная терапия бактериального синусита Consilium medicum / А.И. Крюков, А.Б. Туровский // Пульмонол. – 2005. – Т. 7, №1. – С. 29-34.
- Методы экспериментальной химиотерапии: [практ. руковод.] / Под ред. Г.Н. Першина. – М., 1971. – 1971. – 537 с.
- Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections / [S. Yuksel, B. Ozturk, A. Kavaz et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. 2006. Vol. 28, №5. P. 413-416.
- 6. Bidault P., Chandad F., Grenier D. Risk of bacterial resistance associated with systemic an-

- tibiotic therapy in periodontology / P. Bidault, F. Chandad, D. Grenier // J. Can. Dent. Assoc. 2007. Vol. 73, №8. P. 721-725.
- Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis / M.J. Bizzarro, L.M. Dembry, R.S. Baltimore, P.G. Gallagher // Pediatrics. - 2008. - Vol. 121, №4. -P. 689-696.
- Edwards M.S. Issues of antimicrobial resistance in group B streptococcus in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis / M.S. Edwards // Semin. Pediatr. Infect. Dis. 2006. Vol. 17, №3. P. 149-152.
- Gould C.V., Rothenberg R., Steinberg J.P. Antibiotic resistance in long-term acute care hospitals: the perfect storm / C.V. Gould, R. Rothenberg, J.P. Steinberg // Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2006. Vol. 27, №9. P. 920-925.
- Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2005. - Vol. 171. -P. 388-416.

УДК 615.281:547.835.8

А.В. Таран, Н.І. Романенко, Л.В. Свсесва, А.В. Матвійчук

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ФУНГІСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ 7-n-МЕТИЛ- І 7-ХЛОРОБЕНЗИЛ-8-МОНОЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ

Проведено дослідження антибактеріальної та фунгістатичної активності 7-*п*-метил-бензил- та 7-(4'-хлоробензил)-8-монозаміщених теофіліну на колекції індикаторних тест-штамів мікроорганізмів. Серед 29 досліджених речовин сполука 26 має найбільшу антимікробну і фунгістатичну активність, яка діє на рівні еталонних препаратів порівняння.

Ключові слова: похідні 7-*п*-метилбензил- та 7-(4'-хлоробензил)-8-монозаміщені теофіліну; антибактеріальна та фунгістатична активність

UDC 615.281:547.835.8

A.V. Taran, N.I. Romanenko, L.V. Yevseeva, A.V. Matviychuk EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIBACTERIAL AND FUNGISTATIC ACTIVITY OF

7-n-METHYL AND 7-CHLORBENZYL-8-MONOSUBSTITUTED THEOPHYLLINE

Study of antibacterial and fungistatic activity of 7-n-methylbenzyl- and 7-(4'-chlorbenzyl)-8-monosubstituted theophylline on the collection of indicator test strains of microorganisms. Among the 29 substances studied compound 26 has the most pronounced antimicrobial and fungistatic activity, which is comparable with the effect of standard drug comparison.

Key words: derivatives of 7-*n*-methylbenzyl- and 7-(4'-chlorobenzil)-8-monosubstituted theophylline; antibacterial and fungistatic activity

Адреса для листування: г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. Кафедра фармакотерапии НФаУ.

Тел: (050) 419-38-05

Надійшла до редакції: 15.09.10