

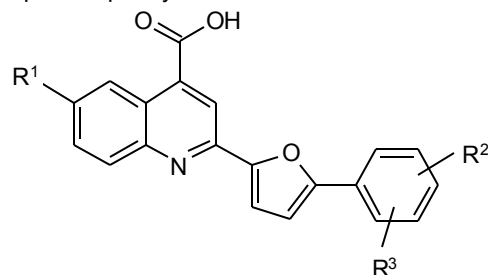
Корисна модель стосується органічної хімії, а саме біологічної активності органічних сполук і може бути використана у фармації для розробки нових протимікробних препаратів.

Відомий протимікробний препарат повідон йодид, який застосовують у медичній практиці [Антибактериальная химиотерапия. Справочник. Перевод с нем. - М., 1996. - 112с.] але його активність нижча, ніж запропонованих сполук (таблиця 1).

Найближчим за антимікробною активністю стосовно штамів *Staphylococcus haemolyticus aureus* і *staphylococcus aureus* (прототипом) є медичний препарат хлоргексидин [Машковский М.Д. Лекарственные средства (14 издание). М, 2000.Т. 2. С. 373], проте його активність відносно метицилін-чутливого *staphylococcus aureus* є нижчою, ніж для сполук 1-11 (табл.1).

В основу корисної моделі поставлено задачу отримати протимікробні препарати шляхом використання певних хімічних сполук, які забезпечать підвищену антимікробну активність.

Поставлена задача досягається тим, що 2-(5-арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти виявляють протимікробну активність.



$R^1, R^2, R^3 = H, \text{ алкіл, галоген.}$

Ці сполуки в науково-технічній і патентній літературі не описані.

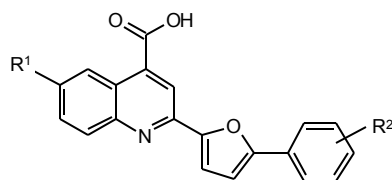
Дослідження виконане з використанням методу дифузії в агар. [Цялковский В.М., Куцык Р.В., Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Ключинская Т.Н. Синтез и антимикробная активность 5(R¹-бензил-)-2-(R-бензилиденгидразоно)-3-фурфурил-4-тиазолидинонов // Хим.-фарм. журн.-2005.-Т.39, №5.-С.87-89.]

Приклад 1. Вносили в ямки агару на чашці Петрі 20мл розчину речовини 1-11 (концентрація 1000мкг/мл) в етанолі. Про рівень протимікробної активності сполук судили за величинами діаметрів зон затримки росту тест-штамів. В контрольній ямці, в яку вносили розчинник - етанол, пригнічення росту тест-культур не спостерігали.

Далі проводили тестування методом двократних серійних розведень в агарі [Куцык Р.В. Протистафілококова активність екстрактів грінделії розчепіреної *Grindelia squarrosa* (Pursh) Dun. //Фармацевт, журн.-2005.-№1.-С.81-88.].

Таблиця 1

Скринінг протимікробної активності сполук відносно клінічних поліантибіотикорезистентних штамів стафілококів



№ сполуки	Назва сполуки	R ¹	R ²	Діаметр зони пригнічення росту, мм		
				S. aureus MecA ⁺	S. aureus ICA-5	S. haemolyticus 5-03
	Хлоргексидин 0,05			13,40±0,10	13,83±0,23	12,30±0,64
	Повідон-йодиди			9,28±0,15	7,88±0,21	7,55±0,30
	ДМСО/етанол			4,05±0,07	4,10±0,07	0
1	2-(5-Арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти	CH ₃	втор-Bu	18,50±0,41	9,67±0,93	[9,15±0,12]
2		Cl	3-Cl, 4-CH ₃	18,20±0,16	[7,13±0,97]	[8,15±0,29]
3		Et	4-ізо-Pr	13,50±0,76	[6,25±0,20]	[8,00±0,16]
4		Br	3-F	10,50±0,40	[8,17±1,59]	[8,65±0,29]
5		CH ₃	2,3-Cl ₂	17,75±0,20	[7,57±0,98]	[6,55±0,04]
6		Cl	2,3-Cl ₂	14,60±0,33	[8,37±0,95]	[9,60±0,33]
7		Cl	втор-Bu	9,40±0,06	[8,65±0,29]	9,35±0,12
8		Br	4-ізо-Pr	11,33±0,67	[8,97±0,91]	[9,50±0,41]
9		Br	4-Bu	15,60±0,49	[8,97±0,91]	[10,00±1,53]
10		Cl	4-Et	15,17±0,44	[7,50±0,41]	[6,75±0,20]
11		Br	4-Et	11,60±0,33	[8,80±1,71]	[9,85±0,12]

Примітка: в квадратних дужках вказані діаметри зон часткового пригнічення росту мікроорганізмів.

Приклад 2. Наважку 2мг сполуки 1-11 розчиняли в 1мл ДМСО і змішували з 19мл розплавленого поживного

агару. Заливали 10мл приготованого середовища в чашки Петрі, а решту використовували для виготовлення двократних серійних розведень. Так само отримували ряд чашок із агаром, що містив спадаючі концентрації досліджуваної сполуки - 100; 50; 25; 12,5 і 6,25мкг/мл. За допомогою спеціального штампа-реплікатора на кожну чашку висівали по 25 штамів досліджуваних мікроорганізмів. Ріст мікроорганізмів оцінювали двічі після інкубації чашок в термостаті при 37°C протягом 1 і 2 діб. Враховуючи макроскопічні ознаки росту культур, а також наявність мікроколоній при дослідженні під лупою, для кожного штаму встановлювали мінімальні бактеріостатичні концентрації - МБсК (після культивування протягом 1 доби) і мінімальні бактерицидні концентрації - МБцК (через 3 доби). Про протимікробну активність сполук судили за величинами МБсК₅₀ і МБцК₅₀ - концентрацій, активних відносно 50% тест штамів відповідного фенотипу.

Приклад 3. Активність сполук 1-11 визначали за методикою прикладу 1, але як розчинник використано 12,5% водний розчин диметилсульфоксиду (ДМСО). В контрольній ямці, в яку вносили 12,5% ДМСО, ріст тест-культур не пригнічувався. Групування штамів при виконанні аналізу одержаних результатів проводили із врахуванням їх видової належності і наявності тих чи інших детермінант антибіотикорезистентності. Вибрано 3 поліантибіотикорезистентні клінічні ізоляти стафілококів із підтвердженими механізмами медикаментозної стійкості: 2 штами *S. aureus* (з однаковими профілями антибіотикорезистентності OXA^RCIP^RGEN^RERY^RCLI^RTET^R; детермінанти антибіотикорезистентності MecA⁺NorA⁺MsrA⁺TetK⁺) і штам *S. haemolyticus* (OXA^RCIP^RGEN^RERY^RCLI^STET^R; детермінанти антибіотикорезистентності MecA⁺NorA⁺MsrA⁺TetK⁺).

Про рівень їх протимікробної активності судили за величинами діаметрів зон затримки росту тест-штамів. Контрольні досліди виконано з чистим розчинником - сумішшю ДМСО/етанол 1:1.

Враховуючи макроскопічні ознаки росту культур, а також наявність мікроколоній при дослідженні під лупою, для кожного штаму встановлювали мінімальні бактеріостатичні концентрації - МБсК (після культивування протягом 1 доби) і мінімальні бактерицидні концентрації - МБцК (через 3 доби). Про протимікробну активність сполук судили за величинами МБсК₅₀ і МБцК₅₀ -концентрацій, активних відносно 50% тест штамів відповідного фенотипу. Групування штамів при виконанні аналізу одержаних результатів проводилось із врахуванням їх видової належності і наявності тих чи інших детермінант антибіотикорезистентності.

Таблиця 2

Активність сполук відносно штамів
MecA⁺штамів *S. aureus* з різними рівнем резистентності до ерироміцину

2-(5-Арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти			МБсК ₅₀		МБцК ₅₀	
			<i>S. aureus</i> MecA ⁺		<i>S. aureus</i> MecA ⁺	
			ERY ^S	ERY ^R	ERY ^S	ERY ^R
№	R ¹	R ²	400	400	50	50
1	CH ₃	втор-Bu	50	50	25	25
2	Cl	3-Cl, 4-CH ₃	>800	>800	25	25
3	Et	4-ізо-Pr	100	100	50	50
4	Br	3-F	100	100	50	50
5	CH ₃	2,3-Cl ₂	50	25	25	12,5
6	Cl	2,3-Cl ₂	100	100	12,5	12,5
7	Cl	втор-Bu	>200	>200	6,25	6,25
8	Br	4-ізо-Pr	>200	>200	12,5	6,25
9	Br	4-Bu	50	>200	12,5	12,5
10	Cl	4-Et	100	200	50	50
11	Br	4-Et	50	50	25	25

За результатами досліджень можна сподіватися, що одержані сполуки або змодельовані на їх основі похідні володітимуть новою фармакологічною активністю - здатністю елімінувати детермінанти антибіотикорезистентності (або пригнічувати їх функціональну активність). Виявлення такої фармакологічної дії, оптимізація структури активних сполук матимуть не тільки важливе загальнотеоретичне, але й практичне значення для клінічної медицини. У зв'язку з цим відкриваються нові горизонти комбінованої хіміотерапії інфекцій, спричинених госпітальними штамами стафілококів, а, можливо, й інших видів мікрорганізмів.