

УДК 615.282.84: 616.5-002.828: 616-092.9: 547.435
DOI: 10.15587/2519-8025.2017.109317

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 1-[4-(1,1,3,3-ТЕТРАМЕТИЛБУТИЛ)ФЕНОКСИ]-3-(N-БЕНЗИЛГЕКСАМЕТИЛЕНІМІНІЙ)-2-ПРОПАНОЛ ХЛОРИДУ *IN VIVO*

© З. С. Суворова

Метою дослідження було встановлення терапевтичної ефективності похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 в експериментах *in vivo* на моделі генералізованої інфекції. Ефективність КВМ-194 визначали у профілактичному, лікувально-профілактичному та лікувальному режимах.

Проведені дослідження показали, що сполука КВМ-194 здатна запобігати розвитку генералізованої інфекції та є ефективною при терапії генералізованого кандидозу, що проявляється у низьких дозах

Ключові слова: антифунгальна активність, експериментальний мікоз, похідне арилаліфатичних аміноспиртів, *C. albicans*, терапевтична ефективність

1. Вступ

Формування резистентності збудників мікозів до дії сучасних антифунгальних препаратів потребує пошуку активних сполук та розробки на їх основі нових ефективних та безпечних лікарських засобів.

Потенційними антимікотиками можуть бути нові похідні поліенів [1, 2], похідні азолів [1, 3], аліламінів, ехінокандинів [1, 4], аналоги нуклеозидів, тіокарбамаати [4, 5], аналоги морфоліну [1, 3], піримідину [1, 3] та інші [6, 7].

2. Літературний огляд

Доцільним є пошук сполук з антифунгальною дією серед похідних арилаліфатичних аміноспиртів, оскільки вони проявляють широкий спектр антимікробної активності, пригнічують ріст та розмноження як бактерій, так і грибів. Так, виразна антибактеріальна та антифунгальна дія встановлена у похідного арилаліфатичних аміноспиртів, сполуки 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленімін)-2-пропанолу хлорид (шифр КВМ-194) [8, 9]. Але не дивлячись на чутливість мікроорганізмів до дії сполуки *in vitro*, існує потреба у дослідженні її ефективності в експериментах *in vivo* для оцінки перспективності розробки на її основі ефективного антифунгального засобу [9, 10].

3. Мета та задачі дослідження

Мета – встановити терапевтичну ефективність сполуки КВМ-194 в експериментах *in vivo* на моделі генералізованої інфекції, обумовленої *C. albicans*.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. Визначити гостру токсичність похідного арилаліфатичних аміноспиртів (сполука КВМ-194).

2. Вивчити профілактичні, лікувально-профілактичні та лікувальні властивості сполуки КВМ-194 на моделі генералізованої інфекції.

4. Матеріали та методи

Експериментальну генералізовану інфекцію відтворювали на білих нелінійних мишах масою тіла 18–20 г згідно з [11–13], використовуючи штаб *C. albicans* 1486 після 12 пасажів на цистеїні [13]. Інфікуюча доза становила 10^7 грибних елементів/тварину. Інокулят добової культури дріжджоподі-

бних грибів, яку вирощували на щільному поживному середовищі Сабуро, вводили внутрішньоочеревинне в об'ємі до 0,8 мл на 0,7 % МПА.

При визначенні чутливості тест-штаму встановлено, що *C. albicans* 1486 була помірночутливою до дії амфотерицину В та резистентною до флуконазолу, тербінафіну, ітраконазолу, клотримазолу та кетоконазолу.

Сполуку вводили за наступними схемами:

– профілактичною – одноразове внутрішньоочеревинне введення за 24 год до інфікування тварин *C. albicans* у дозах 0,01 ЛД₅₀ (5,15 мг/кг) та 0,001 ЛД₅₀ (0,515 мг/кг) [14];

– лікувально-профілактичною – одноразове внутрішньоочеревинне введення одночасно з інфікуванням тварин у дозах 0,01 ЛД₅₀, та 0,001 ЛД₅₀;

– лікувальною – перше введення через 3 год після інфікування у дозах 0,01 ЛД₅₀, та 0,001 ЛД₅₀ (один раз на добу, впродовж 3-х діб).

Тваринам контрольної групи внутрішньоочеревинно вводили стерильний фізіологічний розчин (1,0 мл/ тварину). У тварин дослідної та контрольної груп реєстрували клінічний перебіг захворювання та строки загибелі тварин. Спостереження за тваринами здійснювали протягом 14 днів.

Робота з тваринами проводилась відповідно до правил Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях [15].

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програми «StatSoft Statistica 6.0» з використанням точного критерію Фішера та критерію Манна-Уїтні [16].

5. Результати та обговорення

Отримані дані терапевтичної ефективності похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 на моделі генералізованої інфекції, обумовленої *C. albicans* наведено у табл. 1–3.

Клінічні симптоми інфекції (млявість, тремор, посиніння вух та хвоста) були відзначені на 2-о добу експерименту. Загибель тварин реєстрували на 3-ю – 6-у добу. Летальність у контрольній групі тварин при вивченні терапевтичної ефективності складає 100 %.

Результати дослідження ефективності сполуки КВМ-194 у профілактичному режимі наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Профілактична ефективність сполуки при генералізованій інфекції, обумовленій *C. albicans*

Характер досліджу	Дози, мг/кг	Кількість мишей		
		всього в експерименті	вижило	загинуло
КВМ-194	0,01 ЛД ₅₀ (5,15 мг/кг)	10	10*	0
	0,001 ЛД ₅₀ (0,515 мг/кг)	10	5*	5
Контроль	–	10	0	10

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Як свідчать дані табл. 1, при введенні КВМ-194 у дозі 0,01 ЛД₅₀ загибель тварин не спостерігається. Зниження дози до 0,001 ЛД₅₀ призводило до виживання 50 % інфікованих тварин (при 100 % загибелі у контролі).

Отримані результати щодо лікувально-профілактичної ефективності сполуки КВМ-194 наведено у табл. 2.

Дані, наведені у табл. 2, свідчать, що введення сполуки КВМ-194 мишам у лікувально-профілак-

тичному режимі у дозі 0,01 ЛД₅₀ сприяло виживанню 50,0 % експериментальних тварин (100 % загибель у контролі). Сполука у дозі 0,001 ЛД₅₀ виявилась неефективною (реєстрували 100 % загибель інфікованих тварин).

Отримані результати дослідження ефективності сполуки КВМ-194 при введенні у лікувальному режимі (один раз на добу впродовж 3 діб) наведено у табл. 3.

Таблиця 2

Лікувально-профілактична ефективність сполуки при генералізованій інфекції, обумовленій *C. albicans*

Характер досліджу	Доза, мг/кг	Кількість мишей у досліді		
		всього у досліді	вижило	загинуло
КВМ-194	0,01 ЛД ₅₀ (5,15 мг/кг)	10	5*	5
	0,001 ЛД ₅₀ (0,515 мг/кг)	10	0	10
Контроль	–	10	0	10

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Таблиця 3

Лікувальна ефективність сполуки при генералізованій інфекції, обумовленій *C. albicans*

Характер досліджу	Дози, мг/кг	Кількість мишей		
		всього в експерименті	вижило	загинуло
КВМ-194	0,01 ЛД ₅₀ (5,15 мг/кг)	10	10*	0
	0,001 ЛД ₅₀ (0,515 мг/кг)	10	10*	0
Контроль	–	10	0	10

Примітка: * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Результати проведених експериментів щодо ефективності КВМ-194 при генералізованому кандидозі за умови застосування у лікувальному режимі свідчать (табл. 3), що сполука справляє позитивний вплив на перебіг генералізованого процесу. При введенні КВМ-194 у дозах, які складають 0,01 ЛД₅₀ та 0,001 ЛД₅₀ реєструється 100 % виживаність інфікованих *C. albicans* тварин.

Отже, проведені дослідження показали, що сполука КВМ-194 здатна запобігати розвитку генералізованої інфекції та є ефективною при терапії генералізованого кандидозу, що проявляється у низьких дозах [17].

Таким чином, проведені дослідження *in vivo* на тваринах підтверджують перспективність цієї сполуки для створення на її основі нового антифунгально-го засобу системного застосування.

6. Висновки

1. Сполука КВМ-194 за результатами вивчення терапевтичної ефективності при профілактичному режимі введення у дозі 0,01 ЛД₅₀ загибель тварин не спостерігається.

2. При введенні сполуки КВМ-194 мишам у лікувально-профілактичному режимі сприяло виживанню лише 50,0 % (0,01 ЛД₅₀) експериментальних тварин.

3. На моделі генералізованої інфекції, викликаній *C. albicans*, КВМ-194 виявляє найбільш виразну дію у лікувальному режимі введення, у дозах, які складають 0,01 ЛД₅₀ та 0,001 ЛД₅₀ сполука запобігає загибелі інфікованих тварин при 100 % загибелі в контролі

Література

1. Vandeputte, P. Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections [Text] / P. Vandeputte, S. Ferrari, A. T. Coste // International Journal of Microbiology. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–26. doi: 10.1155/2012/713687
2. Thompson, G. R. Overview of Antifungal Agents [Text] / G. R. Thompson, J. Cadena, T. F. Patterson // Clinics in Chest Medicine. – 2009. – Vol. 30, Issue 2. – P. 203–215. doi: 10.1016/j.ccm.2009.02.001
3. Митрофанов, В. С. Системные антифунгальные препараты [Електронный ресурс] / В. С. Митрофанов. – Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/preparat1.html>
4. Odds, F. C. Antifungal agents: mechanisms of action [Text] / F. C. Odds, A. J. P. Brown, N. A. R. Gow // Trends in Microbiology. – 2003. – Vol. 11, Issue 6. – P. 272–279. doi: 10.1016/s0966-842x(03)00117-3

5. Spampinato, C. Candida Infections, Causes, Targets, and Resistance Mechanisms: Traditional and Alternative Antifungal Agents [Text] / C. Spampinato, D. Leonardi // BioMed Research International. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–13. doi: 10.1155/2013/204237
6. Fothergill, A. The novel orotomide F901318 demonstrates potent in vitro antifungal activity against Lomentospora and Scedosporium species [Text] / A. Fothergill, M. Birch, D. Law et. al. // 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2016. – No. 4366.
7. Mor, V. Identification of a New Class of Antifungals Targeting the Synthesis of Fungal Sphingolipids [Text] / V. Mor, A. Rella, A. M. Farnoud, A. Singh, M. Munshi, A. Bryan et. al. // mBio. – 2015. – Vol. 6, Issue 3. – P. e00647–15. doi: 10.1128/mbio.00647-15
8. Дронова, М. Л. Синтез, антибактеріальна та протигрибкова активність четвертинних солей 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу [Текст] / М. Л. Дронова, Ю. В. Короткий, Н. О. Вринчану та ін. // Фармацевтичний журнал. – 2015. – № 1. – С. 56–61.
9. Дронова, М. Л. Чувствительность биопленок Staphylococcus aureus к действию производных арилалифатических аминоспиртов [Текст] / М. Л. Дронова // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. – 2015. – № 2. – Режим доступа: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1932>
10. Суворова, З. С. Антимікробна активність 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлориду [Текст] / З. С. Суворова, М. Л. Дронова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 6 (46). – С. 64–69.
11. Саркисов, Д. С. Воспроизведение болезней человека в эксперименте [Текст] / Д. С. Саркисов, П. И. Ремезов. – М.: Медицина, 1960. – 780 с.
12. Лазарев, Н. В. Воспроизведение заболеваний у животных [Текст] / Н. В. Лазарев. – М.: Медгиз, 1954. – 396 с.
13. Методы экспериментальной химиотерапии [Текст] / под ред. Г. Н. Першина. – М.: Медицина, 1971. – 541 с.
14. Дронова, М. Л. Фармакологические и токсикологические свойства производных 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-амино-2-пропанола и их четвертичных солей [Текст] / М. Л. Дронова, Н. О. Вринчану, Ю. В. Короткий, З. С. Суворова, В. В. Недашківська // The Forth European Conference on Biology and Medical Sciences, 2015. – С. 144–154.
15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [Text]. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 53 p.
16. Халафян, А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных [Текст] / А. А. Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 512 с.
17. Dronova, M. L. The therapeutic efficacy of 1-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]-3-(N-benzylhexametylenimino)-2-propanol chloride under in vivo models [Text] / M. L. Dronova // Pharmacology and Drug Toxicology. – 2016. – Vol. 1, Issue 47. – P. 60–65.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Вринчану Н. О.
Дата надходження рукопису 26.05.2017*

Суворова Зінаїда Сергіївна, молодший науковий співробітник, відділ фармакології протимікробних засобів, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», вул. Ежена Потье, 14, м. Київ, Україна, 03057
E-mail: suorovazina@gmail.com