

13. Masiello, P., Broca, C., Gross, R., Roye, M., Manteghetti, M., Hillaire-Buys, D. et al. (1998). Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*, 47 (2), 224–229. doi: 10.2337/diabetes.47.2.224

14. Merkulov, G. A. (1969). Course of pathohistological techniques. Moscow: Medicine, 424.

15. Pierce, E. (1962). *Histochemistry*. Moscow: Foreign Literature, 967.

16. Lyapunov, N. A., Zagora, V. A., Georgevsky, V. P., Bezugly, E. P. (Eds.) (1999). *Good manufacturing practices of medicines*. Kyiv: Morion, 896.

17. Nimaeva, D. E., Sizykh, T. P. (2002). The nature of liver disease in patients with diabetes mellitus type 2. *Siberian Journal of Medicine*, 35 (6), 14–21.

Дата надходження рукопису 31.10.2016

Савич Альона Олександрівна, здобувач, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001

E-mail: alyonica@mail.ru

Марчишин Світлана Михайлівна, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001

E-mail: svitlanafarm@ukr.net

Лар'яновська Юлія Борисівна, старший науковий співробітник ЦНДЛ, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

E-mail: yulasechka@rambler.ru

УДК: 547.792 : 615.31.099

DOI: 10.15587/2519-4852.2016.87466

ХРОНІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ СУБСТАНЦІЇ АДАМАНТАН-1-АМОНІЄВОЇ СОЛІ 2-(5-(АДАМАНТАН-1-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

© В. М. Одинцова, А. В. Абрамов, І. Ф. Бєленічев

На сьогодні лише сім похідних адамантану пройшли клінічні випробування як лікарські засоби для лікування вульгарних вугрів, хвороби Альцгеймера, діабету 2-го типу, як противірусні. Інші знаходяться в стадії розробки як потенційні терапевтичні засоби для лікування захворювань, пов'язаних з перевантаженням залізом, малярії, туберкульозу, неврологічних та онкологічних захворювань, як антиоксидантні та протизапальні.

Метою нашого дослідження було вивчення хронічної токсичності адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти для отримання інформації про синдром токсичності та подальшого дослідження як потенційного лікарського засобу.

Методи. Вивчення хронічної токсичності субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти проводились відповідно до вимог з доклінічного вивчення нових лікарських засобів. При виборі доз досліджуваної субстанції керувалися даними доклінічних досліджень специфічної активності та результатів визначення OD_{50} і LD_{50} .

Експериментальні тварини знаходились в окремому приміщенні і розподілялися в групи по 7 особин. Тварини перебували на стандартному раціоні харчування, отримуючи добавку протягом усього експерименту. Субстанцію готували для введення у вигляді водної суспензії. Контрольна група з 7 тварин отримувала очищену воду в однаковому об'ємі. Перед введенням субстанції тварини знаходились без прийому їжі протягом 16 годин, отримували препарат і плацебо вранці в один і той же час.

Результати. У процесі хронічного експерименту не було летальних випадків щурів та проявів очевидної токсичності. Не встановлено відхилень параметрів зовнішнього вигляду, поведінкових реакцій, споживання корму та води, які були б пов'язані з застосуванням 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти. Не виявлено також істотних змін або негативних ефектів, пов'язаних із введенням субстанції.

Висновки. Доклінічне вивчення токсичних властивостей адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти показало, що тварини добре переносять досліджувану субстанцію, не виявляють ознак загальнотоксичної дії та не було летальних випадків.

За характером токсичної безпечності дана субстанція є перспективною для подальшого дослідження як потенційний лікарський засіб

Ключові слова: Випробування на хронічну токсичність, доклінічні дослідження, 1,2,4-тріазол, адамантан, експерименти на тваринах, ліки

Nowadays, only seven adamantane derivatives have passed clinical trials as remedies applied for treatment of acne vulgaris, Alzheimer's disease, type 2 diabetes, and as antiviral drugs. The other are on the development stage as potential therapeutic agents for the treatment of diseases caused by iron overload, malaria, tuberculosis, neurological and oncological diseases, and as antioxidant and anti-inflammatory agents.

The aim of our research was to study chronic toxicity of adamantane-1-ammonium salt of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thio)acetic acid to obtain information on the toxicity syndrome and the further research as a promising drug.

Methods. Chronic toxicity study of adamantane-1-ammonium salt of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thio)acetic acid substance was carried out in accordance to requirements concerning preclinical study of new drugs. While selecting the doses of the studied substance, we were guided by the data of preclinical studies of specific activity and results of SD_{50} and LD_{50} determination.

The experimental animals were kept in a separate room and were randomly divided into groups of 7 animals. The animals had a standard diet, getting the additive throughout the experiment. The substance was administered in the form of aqueous suspension. The control group got purified water in the same volume. The animals didn't receive any meal 16 hours before administration of the substance; they got the remedy and the placebo at the same time.

Results. During the chronic experiment, no deaths of the rats and evidence toxicity manifestations were observed. Any deviations of appearance parameters, behavior, eating and drinking, connected with 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thio)acetic acid use, were not observed. Also, no significant changes or side effects, connected with the substance administration, were found.

Conclusion. Preclinical trials of adamantane-1-ammonium salt of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thio)acetic acid toxicity has shown, that it is well tolerated by the animals, does not show toxic action signs, and no deaths were observed.

The given substance by the toxic safety nature is promising for the further research as a potential drug

Keywords: chronic toxicity studies, preclinical trials, 1,2,4-triazole, adamantane, experiments in animals, remedies

1. Вступ

До тепер в медицині не застосовується «чистий» адамантан в якості лікарського засобу, проте застосовуються його похідні. Похідні адамантил 1,2,4-тріазолу відомі різноманітними біологічними властивостями, головним чином, в якості противірусних і протизапальних агентів, вирізняються своєю протимікробною і протигрибковою дією [1–3]. Аналгетична та жарознижуюча активність була виявлена у ряді амідів адамантан карбонових кислот [4]. Деякі похідні аміноадамантану відомі протипаркінсонічною активністю [5]. Препарат амантадин, який з 1967 року використовуються як противірусний та протипаркінсонічний засіб є першим лікарським засобом в основі хімічної будови якого лежить адамантан. Виражену антидеприсивну активність виявлено в декількох похідних адамантану, таких як адамантил 1,5-бензотіазепін-4(Н)-онах. Проведення нами досліджень токсичності, вперше синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу, у молекулах яких типовим фармакофором виступає «ядро» адамантану є актуальним.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями.

Наказом МОЗ України «Про лікарські засоби» та наказом № 944 від 14.12.2009 року, передбачено довготривале дослідження токсичності тест-зразків для їх подальшої реєстрації в якості лікарських засобів [6, 7].

Проведення довготривалих досліджень токсичності дозволить спрогнозувати можливі побічні ефекти вперше синтезованої субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти, що має не лише теоретичну цінність досліджень, а й буде впроваджена до практичного застосування як потенційний лікарський засіб.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій

Аналіз літературних джерел показав, що похідні адамантану відомі своєю різноманітною фармакологічною активністю. Препарати амантадин і ремантадин пригнічують реплікацію вірусу на ранніх стадіях інфекції, блокуючи іонний канал, утворений трансмембранним доменом білка M2 [8].

Ряд похідних адамантану, виявляють протизапальну, як основну біологічну активність наряду з противірусною та протимікробною активність [9, 10].

В результаті високої ліпофільності молекули адамантану, яка характерна і для декількох похідних адамантану, що дозволяє молекулам проходити через гематоенцефалічний бар'єр та накопичуватися у високих концентраціях у центральній нервовій системі. Похідні аміноадамантану, які містять вільний гідроксильний радикал, описані Skolimowski та інш. проявляють в експериментах in vivo протипаркінсонічною активністю у щурів [5].

Е 2012 році були проведені дослідження амантадину на 184 пацієнтах з важкою черепно-мозковою травмою на протязі 4 тижнів. В цьому дослідженні,

препарат прискорює функціональне відновлення мозку протягом лікування [11].

На сьогодні лише сім похідних пройшли клінічні випробування до застосування в якості лікарських засобів для лікування вульгарних вугрів, хвороби Альцгеймера, діабету 2-го типу та як протівірусні засоби, в той час як інші знаходяться в стадії розробки в якості потенційних терапевтичних засобів для лікування хвороб пов'язаних з перевантаженням залізом, неврологічних захворювань, малярії, туберкульозу та онкологічних захворювань. Дослідження сполук з адамантановим ядром виявляють антиоксидантні та протизапальні властивості [12].

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми

В Англії починаючи з 1971 та до 1994 р в якості лікарських засобів застосовувалися 525 нових хімічних сполук. З них після визначеного часу через проблеми небезпеки було вилучено 57 лікарських засобів і лише після ретельних досліджень та клінічних випробувань вони були дозволені до застосування. Контрольно-дозвільні органи Великобританії зробили висновок про їхню безпеку і тільки через деякий час з'ясувалося, що ризик при їх використанні значно перевищує користь [13]. Дослідження токсичності нових субстанцій, які впроваджуються як потенційні лікарські засоби є необхідною складовою доклінічних досліджень.

5. Формулювання мети (задач) статті

Метою нашого дослідження було вивчення хронічної токсичності адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти для отримання інформації про синдроми токсичності та подальшого дослідження як потенційний лікарський засіб.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів і об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

6.1 Матеріали та методи досліджень

Вивчення хронічної токсичності субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти проводились відповідно до вимог доклінічного вивчення нових лікарських засобів [14].

При виборі доз досліджуваної субстанції керувалися даними доклінічних досліджень специфічної активності сполуки і результатів визначення OD_{50} та LD_{50} [6, 7, 14].

У даному дослідженні використані дози 30 мг / кг, 70 мг / кг і 150 мг / кг. Індивідуальні дози розраховані виходячи з маси тварини.

В експериментальних дослідженнях задіяні 112 білих статевозрілих безпородних шурів обох статей масою 123–161 г, які пройшли попередню акліматизацію протягом двох тижнів.

Експериментальні тварини знаходились в окремому приміщенні і розподілялися в групи по 7 особин. Тварини перебували на стандартному раціоні харчування, отримуючи добавку протягом усього

експерименту. Вода подавалася із загальної мережі водопостачання.

Субстанцію адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти готували для введення у вигляді водної суспензії. Контрольна група з 7 тварин отримувала очищену воду в однаковому об'ємі. Досліджуваний зразок готували щодня свіжим. Перед введенням субстанції тварини знаходились без прийому їжі протягом 16 годин. Дослідні тварини отримували препарат і плацебо в один і той же час вранці з 8.30 до 9.00. Експеримент тривав 183 дні.

Протягом усього досліду тварини знаходились під щоденним наглядом; фіксували апетит, масу тварин, стан шкіряного покриву і слизових оболонок, поведінку. Після закінчення введення фармакологічної речовини проводили максимально повне обстеження експериментальних тварин за допомогою гематологічних, біохімічних і фізіологічних тестів. В кінці тварин виводили з експерименту шляхом евтаназії для визначення масових коефіцієнтів органів.

Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету програм Microsoft Office 2007 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t -критерію Стьюдента. Використовувалися 3 рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; та $p < 0,001$. Також використовувались методи кореляційного аналізу.

6.2 Результати та обговорення

У процесі хронічного експерименту не було летальних випадків та проявів очевидної токсичності. Не встановлено відхилень параметрів зовнішнього вигляду, поведінкових реакцій, споживання корму та води, які були б пов'язані з застосуванням 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти. Не виявлено також істотних змін або негативних ефектів, пов'язаних із введенням препарату.

Протягом усього експерименту шури добре поїдали корм, маса тварин усіх груп зростає в межах від 38,87 г в контрольній групі до 48,14 г у дослідній, що отримували сполуку в дозі 70 мг/кг в порівнянні з вихідним значенням (табл. 1), проте статистично значимих відмінностей приросту маси тіла тварин не спостерігалось протягом усього експерименту.

Зміни температури тіла дослідних і контрольних тварин були відсутні, та не виходили за межі фізіологічних норм (табл. 2).

При тривалому введенні сполуки адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти змін крові (вміст гемоглобіну, еритроцитів) не спостерігалось. Загальна кількість лейкоцитів знаходилася у межах фізіологічної норми. Динаміка лейкоцитарної формули у досліджуваних шурів відповідає тваринам з контрольної групи, про що свідчать дані таблиць 3 та 4.

Таблиця 1

Динаміка маси тіла білих щурів при щоденному внутрішньочеревному введенні субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти протягом 6 місяців

Терміни спостереження	Група тварин	Маса тіла, г
Початкові показники	Контроль	146,43±2,77
	30 мг/кг	139,86±3,39
	70 мг/кг	141,00±5,34
	150 мг/кг	148,43±2,68
1 місяць	Контроль	149,86±3,31
	30 мг/кг	143,86±2,13
	70 мг/кг	142,14±5,13
	150 мг/кг	146,71±2,24
3 місяці	Контроль	165,86±3,61
	30 мг/кг	168,57±3,84
	70 мг/кг	157,29±5,19
	150 мг/кг	162,57±2,73
6 місяців	Контроль	185,29±3,09
	30 мг/кг	186,43±1,95
	70 мг/кг	188,38±2,84
	150 мг/кг	190,71±2,76

Примітка: статистична значимість результатів у порівнянні з показниками групи контрольних тварин ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Динаміка температури тіла білих щурів при щоденному внутрішньочеревному введенні субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти протягом 6 місяців

Терміни спостереження	Група тварин	Температура тіла, °C
Початкові показники	Контроль	37,93±0,13
	30 мг/кг	37,46±0,17
	70 мг/кг	37,16±0,21
	150 мг/кг	37,83±0,19
1 місяць	Контроль	37,67±0,19
	30 мг/кг	37,60±0,19
	70 мг/кг	37,19±0,20
	150 мг/кг	37,30±0,18
3 місяць	Контроль	37,17±0,13
	30 мг/кг	37,67±0,15
	70 мг/кг	37,50±0,18
	150 мг/кг	37,51±0,15
6 місяць	Контроль	37,60±0,20
	30 мг/кг	37,53±0,17
	70 мг/кг	37,54±0,18
	150 мг/кг	37,59±0,08

Примітка: статистична значимість результатів у порівнянні з показниками групи контрольних тварин ($p < 0,05$)

Таблиця 3

Динаміка гематологічних показників білих щурів при щоденному внутрішньочеревному введенні субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти протягом 6 місяців

Термін спостереження	Група тварин	Еритроцити, $10^{12}/л$	Лейкоцити, $10^9/л$	Гемоглобін, г/л
Вихідні дані	Контроль	4,10±0,369	8,69±0,856	135,00±4,50
	30 мг/кг	3,94±0,242	9,33±1,004	128,86±3,77
	70 мг/кг	4,09±0,428	9,17±0,728	130,71±3,10
	150 мг/кг	3,90±0,337	8,80±0,690	134,00±3,17
1 місяць	Контроль	4,07±0,393	8,87±0,776	135,14±4,30
	30 мг/кг	3,94±0,193	8,60±0,637	129,00±3,12
	70 мг/кг	4,11±0,441	8,77±0,869	130,00±3,74
	150 мг/кг	3,99±0,363	9,10±1,090	134,43±3,903
3 місяць	Контроль	4,17±0,399	8,57±0,676	136,29±4,185
	30 мг/кг	3,94±0,292	8,94±0,967	129,86±3,313
	70 мг/кг	4,16±0,406	8,40±0,910	131,43±3,015
	150 мг/кг	4,00±0,279	8,73±0,902	132,43±3,866
6 місяць	Контроль	4,00±0,367	7,54±0,652	136,29±4,42
	30 мг/кг	3,99±0,279	7,47±0,465	127,86±3,74
	70 мг/кг	4,16±0,425	7,61±0,593	131,86±3,00
	150 мг/кг	4,03±0,357	7,57±0,733	134,57±2,92

Примітка: Статистична значимість результатів у порівнянні з показниками групи контрольних тварин ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Динаміка лейкоцитарної формули крові білих щурів при щоденному внутрішньочеревному введенні субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти протягом 6 місяців

Термін спостереження	Група тварин	Еозинофіли, %	Нейтрофіли, %		Лімфоцити, %	Моноцити, %
			Палочкоядерні	Сегментоядерні		
Вихідні дані	Контроль	1,29±0,184	1,29±0,184	19,00±1,704	70,86±3,105	3,0±0,436
	30 мг/кг	2,86±1,010	1,43±0,202	23,57±2,543	63,71±1,629	3,57±0,429
	70 мг/кг	2,00±0,690	1,14±0,143	22,14±3,051	66,29±4,868	3,86±0,302
	150 мг/кг	1,43±0,202	1,14±0,261	20,71±2,792	66,29±4,196	3,57±0,429
1 місяць	Контроль	2,57±0,202	1,86±0,261	20,14±2,029	71,43±2,298	3,71±0,522
	30 мг/кг	3,57±1,088	2,14±0,340	24,29±2,643	64,43±2,967	3,71±0,421
	70 мг/кг	2,57±0,922	1,71±0,184	21,86±2,365	66,43±4,825	4,29±0,741
	150 мг/кг	2,43±0,481	1,29±0,286	21,71±3,099	65,14±3,667	3,43±0,297
3 місяць	Контроль	2,43±0,481	2,14±0,261	20,00±1,234	70,29±4,524	2,43±0,369
	30 мг/кг	4,00±0,873	3,00±0,378	24,00±2,870	63,71±1,358	3,71±0,680
	70 мг/кг	2,43±0,612	2,00±0,309	22,29±3,357	68,43±4,700	4,14±0,800
	150 мг/кг	2,43±0,297	1,86±0,404	21,29±2,714	68,86±3,654	3,29±0,522
6 місяць	Контроль	2,43±0,369	2,29±0,360	19,29±1,584	69,29±3,584	3,14±0,670
	30 мг/кг	3,86±0,829	2,86±0,459	23,43±2,608	70,00±1,676	3,86±0,595
	70 мг/кг	3,43±0,685	2,29±0,184	23,00±3,767	65,00±4,634	3,57±0,612
	150 мг/кг	2,14±0,340	1,86±0,459	27,57±3,670	65,57±3,734	4,29±0,474

Примітка: Статистична значимість результатів у порівнянні з контрольними показниками ($p < 0,05$).

Коефіцієнти маси внутрішніх органів дослідних і контрольних тварин знаходились в межах фізіологічних норм (табл. 5).

Таблиця 5

Масові коефіцієнти внутрішніх органів білих щурів після щоденного внутрішньочеревного введення субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти протягом 6 місяців

Органи	Група	Ваговий коефіцієнт
Серце	Контроль	3,49±0,248
	30 мг/кг	3,83±0,132
	70 мг/кг	3,61±0,168
	150 мг/кг	3,47±0,134
Легені	Контроль	5,84±0,095
	30 мг/кг	5,83±0,084
	70 мг/кг	5,90±0,069
	150 мг/кг	5,83±0,075
Печінка	Контроль	41,99±1,242
	30 мг/кг	42,87±1,552
	70 мг/кг	43,26±0,894
	150 мг/кг	43,10±0,712
Нирки	Контроль	6,39±0,051
	30 мг/кг	6,53±0,173
	70 мг/кг	6,24±0,092
	150 мг/кг	6,60±0,120
Селезінка	Контроль	3,74±0,211
	30 мг/кг	3,59±0,23
	70 мг/кг	3,59±0,22
	150 мг/кг	3,67±0,23
Наднирки	Контроль	0,17±0,029
	30 мг/кг	0,16±0,030
	70 мг/кг	0,17±0,036
	150 мг/кг	0,16±0,020

Примітка: Статистична значимість результатів у порівнянні з показниками групи контрольних тварин ($p < 0,05$).

7. Висновки

1. За результатами вивчення хронічної токсичності субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової

кислоти встановлено, що тривале щоденне застосування не викликає загибелі тварин.

2. Доклінічне вивчення токсичних властивостей адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-

4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти показало, що тварини добре переносили досліджувану субстанцію та не виявляли ознак загальнотоксичної дії.

3. За характером токсичної безпечності дана субстанція є перспективною для подальшого дослідження як потенційний лікарський засіб.

Література

1. Blanpied, T. A. Amantadine Inhibits NMDA Receptors by Accelerating Channel Closure during Channel Block [Text] / T. A. Blanpied // *Journal of Neuroscience*. – 2005. – Vol. 25, Issue 13. – P. 3312–3322. doi: 10.1523/jneurosci.4262-04.2005

2. Maugh, T. Panel urges wide use of antiviral drug [Text] / T. Maugh // *Science*. – 1979. – Vol. 206, Issue 4422. – P. 1058–1060. doi: 10.1126/science.386515

3. Sonnberg, L. *The Complete Pill Guide: Everything You Need to Know about Generic and Brand-Name Prescription Drugs* [Text] / L. Sonnberg. – Barnes & Noble Publishing, 2003. – P. 87.

4. Ebtehal Suliman Al Abdullah. Synthesis and biological testing of new 1-adamantyl derivatives [Text]: Ph.D. degree in pharm. sciences / Ebtehal Suliman Al Abdullah. – Riyadh, Saudi Arabia, 2007. – 147 p.

5. Skolimowski, J. Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel antiparkinsonian agents, aminoadamantane derivatives of nitroxyl free radical [Text] / J. Skolimowski // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2003. – Vol. 11, Issue 16. – P. 3529–3539. doi: 10.1016/s0968-0896(03)00299-2

6. Закон України «Про лікарські засоби» [Текст]. – Верховна Рада України, 1996. – № 123/96-ВР. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [Текст]. – МОЗ України, 2009. – № 944. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>

8. Pinto, L. H. Influenza virus M2 protein has ion channel activity [Text] / L. H. Pinto, L. J. Holsinger, R. A. Lamb // *Cell*. – 1992. – Vol. 69, Issue 3. – P. 517–528. doi: 10.1016/0092-8674(92)90452-i

9. Al-Deeb, O. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]acetic acids, 2-[3-(1-adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]propionic acids and related derivatives [Text] / O. Al-Deeb, M. Al-Omar, N. El-Brollosy, E. Habib, T. Ibrahim, A. A. El-Emam // *Arzneimittelforschung*. – 2006. – Vol. 56, Issue 01. – P. 40–47. doi: 10.1055/s-0031-1296699

10. Kadi, A. A. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles [Text] / A. A. Kadi, N. R. El-Brollosy, O. A. Al-Deeb, E. E. Habib, T. M. Ibrahim, A. A. El-Emam // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 42, Issue 2. – P. 235–242. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.10.003

11. Giacino, J. T. Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury [Text] / J. T. Giacino, J. Whyte, E. Bageiella, K. Kalmar, N. Childs, A. Khademi et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366, Issue 9. – P. 819–826. doi: 10.1056/nejmoa1102609

12. Kumar, C. Synthesis and Crystallographic Insight into the Structural Aspects of Some Novel Adamantane-Based Ester Derivatives [Text] / C. Kumar, H. Kwong, S. Mah, T. Chia, W.-S. Loh, C. Quah et al. // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20, Issue 10. – P. 18827–18846. doi: 10.3390/molecules201018827

13. Лепяхин, В. К. Разработка методов изучения и профилактики осложненной фармакотерапии [Текст]: уч. пос. / В. К. Лепяхин, А. В. Астахова, Е. А. Ушкалова, Т. С. Илларионова, С. Б. Фитилев, И. И. Шкробнева. – М.: РУДН, 2008. – 225 с.

14. Доклінічні дослідження лікарських засобів [Текст]: метод. рек. / ред. О. В. Стефанов. – К.: Вид. дім "Авіцена", 2001. – 527 с.

References

1. Blanpied, T. A. (2005). Amantadine Inhibits NMDA Receptors by Accelerating Channel Closure during Channel Block. *Journal of Neuroscience*, 25 (13), 3312–3322. doi: 10.1523/jneurosci.4262-04.2005

2. Maugh, T. (1979). Panel urges wide use of antiviral drug. *Science*, 206 (4422), 1058–1060. doi: 10.1126/science.386515

3. Sonnberg, L. (2003). *The Complete Pill Guide: Everything You Need to Know about Generic and Brand-Name Prescription Drugs*. Barnes & Noble Publishing, 87.

4. Ebtehal Suliman Al Abdullah. (2007). Synthesis and biological testing of new 1-adamantyl derivatives. Riyadh, Saudi Arabia, 147.

5. Skolimowski, J. (2003). Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel antiparkinsonian agents, aminoadamantane derivatives of nitroxyl free radical. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11 (16), 3529–3539. doi: 10.1016/s0968-0896(03)00299-2

6. Закон Ukraïny «Pro likars'ki zasoby» (1996). Verhovna Rada Ukraïny, # 123/96-VR. Available at: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>

7. Nakaz Ministerstva ohorony zdorov'ja Ukraïny «Pro zatverdzhennja Porjadku provedennja doklinichnogo vyvchennja likars'kyh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnogo vyvchennja likars'kyh zasobiv» (2009). MOZ Ukraïny, # 944. Available at: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>

8. Pinto, L. H., Holsinger, L. J., Lamb, R. A. (1992). Influenza virus M2 protein has ion channel activity. *Cell*, 69 (3), 517–528. doi: 10.1016/0092-8674(92)90452-i

9. Al-Deeb, O., Al-Omar, M., El-Brollosy, N., Habib, E., Ibrahim, T., El-Emam, A. (2011). Synthesis, Antimicrobial, and Anti-inflammatory Activities of Novel 2-[3-(1-Adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]acetic Acids, 2-[3-(1-Adamantyl)-4-substituted-5-thioxo-1,2,4-triazolin-1-yl]propionic Acids and Related Derivatives. *Arzneimittelforschung*, 56 (01), 40–47. doi: 10.1055/s-0031-1296699

10. Kadi, A. A., El-Brollosy, N. R., Al-Deeb, O. A., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., El-Emam, A. A. (2007). Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (2), 235–242. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.10.003

11. Giacino, J. T., Whyte, J., Bageiella, E., Kalmar, K., Childs, N., Khademi, A. et al. (2012). Placebo-Controlled Trial of Amantadine for Severe Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine*, 366 (9), 819–826. doi: 10.1056/nejmoa1102609

12. Kumar, C., Kwong, H., Mah, S., Chia, T., Loh, W.-S., Quah, C. et al. (2015). Synthesis and Crystallographic Insight into the Structural Aspects of Some Novel Adamantane-Based Ester Derivatives. *Molecules*, 20 (10), 18827–18846. doi: 10.3390/molecules201018827

13. Lepahin, V. K., Astahova, A. V., Ushkalova, E. A., Illarionova, T. S., Fitilev, S. B., Shkrubneva, I. I. (2008). *Razrabotka metodov izuchenija i profilaktiki oslozhnenij farmakoterapii*. Moscow: RUDN, 225.

14. Stefanov, O. V. (Ed.) (2001). *Doklinichni doslidzhennja likars'kyh zasobiv*. Kyiv: Vyd. dim "Avicena", 527.

Дата надходження рукопису 09.11.2016

Одинцова Віра Миколаївна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університету, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail: odinvera@yandex.ru

Абрамов Андрій Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач ЦНДЛ, кафедра патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

Беленічев Ігор Федорович, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра фармакології, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

УДК 541(183.12+64):579.842:615.281.9

DOI: 10.15587/2519-4852.2016.85905

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ ВОЛОКНИСТЫХ N,N-ДИХЛОРСУЛЬФОНАМИДОВ

© В. Н. Торопин, К. С. Бурмистров, Е. В. Сурмашева, Л. И. Романенко

Цель: Определение антибактериального и антигрибкового действия волокнистых форм N,N-дихлорсульфонамида, иммобилизованных на сополимере стирола с дивинилбензолом.

Материалы и методы исследования: Объектом исследования явилась нетканая волокнистая форма иммобилизованного N,N-дихлорсульфонамида. Содержание активного хлора в образце материала – 16 %, толщина – 2,5 мм, поверхностная плотность – 340 г/м².

Определение антибактериального и антигрибкового действия материала проводилось модифицированным методом «агаровых пластин» на мясо-пептонном агаре (МПА). В качестве тест-культур микроорганизмов использовались основные возбудители раневой инфекции: *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 6538) и *C. albicans* (ATCC 10231). Микробная нагрузка составляла 1×10^7 КОЕ/мл. На незастигший МПА (при +45 °С) помещали тест-образцы материала таким образом, чтобы агар покрывал боковые стороны образцов. Далее поступали в соответствии с методикой определения антибактериального и антигрибкового действия материала стандартным методом «агаровых пластин».

Результаты и их обсуждение: В результате испытаний наблюдалась задержка роста тест-микроорганизмов вокруг опытных образцов иммобилизованного N,N-дихлорсульфонамида: 12,0 мм – для *E. coli*; 30,0 мм – для *S. aureus*; 40,0 мм – для *C. albicans*.

Сравнивая полученные результаты для иммобилизованного N,N-дихлорсульфонамида (II) с данными для N-хлорсульфонамида натрия (I), следует отметить, что зоны задержки роста тест-штаммов микроорганизмов для (II) больше, чем для (I). Так наибольшее увеличение зон наблюдается для грибов *C. albicans* – в 8 раз, микроорганизмов *E. coli* – в 2 раза, а *S. aureus* – в 1,5 раза. Полученные результаты можно объяснить тем, что в случае N,N-дихлорсульфонамида (II) при контакте с растворами аминокислот и солей аммония питательной среды (МПА) скорость выделения активного хлора выше, чем для N-хлорсульфонамида натрия (I), что и приводит к увеличению антибактериального и антигрибкового действия материала (II). Обнаруженные высокая антибактериальная и антигрибковая активности N,N-дихлорсульфонамида могут быть использованы для быстрого приготовления антимикробных растворов и изготовления перевязочного материала пролонгированного действия, защищающего раны от инфицирования на срок три и более суток. Рассматриваются и иные направления возможного использования материала. Из-за высокой активности (II) к грибам *C. albicans*, целесообразно апробировать его для лечения заболеваний кожи, вызванных грибами рода *Candida*. Материал также может использоваться в полевых условиях и при чрезвычайных ситуациях для антисептической обработки тела, при обеззараживании природной воды для питья и приготовления пищи.

Выводы: Антибактериальные и антигрибковые свойства нетканой формы иммобилизованного на полипропиленовом волокне N,N-дихлорсульфонамида (II) с привитым сополимером стирола и дивинилбензола определяются высокой окислительной и хлорирующей способностью, а также способностью активироваться растворами аминокислот и солей аммония питательной среды. Показатель эффективности задержки роста микроорганизмов для (II) существенно выше, чем для (I) и составляет: для *S. aureus* – 30,0 мм (в 1,5 раза), *E. coli* – 12,0 мм (в 2 раза), *C. albicans* – 40,0 мм (в 8 раз). Результаты испытаний подтверждают наличие у материала (II) выраженных антимикробных свойств по отношению к вышеуказанным штаммам тест-микроорганизмов

Ключевые слова: иммобилизованный волокнистый N,N-дихлорсульфонамид, антибактериальные и антигрибковые свойства, активный хлор, активация, перевязочный материал