

11. Ortiz T. Historia del pensamiento médico // Mc Graw – Hill Interamericana. México, 2001.

Дронова М.Л.

аспірант,

*Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України*

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОХІДНОГО АРИЛАЛІФАТИЧНИХ АМІНОСПИРТІВ КВМ-194 НА ПРОНИКНІСТЬ МЕМБРАНИ БАКТЕРІЙ

Одним із шляхів боротьби з резистентними патогенами людини є пошук та дослідження властивостей нових сполук, здатних пригнічувати ріст та розмноження мікроорганізмів. Раніше нами були показані виразні антимікробні властивості нових похідних арилаліфатичних аміноспиртів, синтезованих к. фарм. н. Кортотким Ю.В. у Інституті органічної хімії НАН України. Серед представників цього класу на увагу заслуговує сполука КВМ-194, що проявляє широкий спектр дії та є активною відносно планктонних та біоплівкових мікроорганізмів [1-4]. На етапі поглибленого дослідження доцільно визначити ефективність сполуки в умовах *in vivo*, а також можливий механізм дії сполуки. Метою представленої роботи було встановити вплив сполуки КВМ-194 на проникність цитоплазматичної мембрани бактерій.

У експериментах використаний еталонний тест-штам *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Антимікробну активність вперше синтезованого похідного арилаліфатичних аміноспиртів визначали за загальноприйнятою методикою з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) [5]. Зміни проникності мембрани бактерій при дії арилаліфатичних аміноспиртів оцінювали спектрофотометрично за втратою клітинами ендогенних речовин, які абсорбують світло з довжиною хвилі 260 нм [6, 7]. У цьому дослідженні використовували два контролі: «негативний» – проби з інтактними мікроорганізмами, які не піддавались дії сполуки або препарату порівняння, та «позитивний» – проби з мікроорганізмами, які були оброблені 1,0% SDS для повного лізису клітин і

максимального виходу внутрішньоклітинних речовин, які поглинають світло при 260 нм. Препаратами порівняння слугували мірамістин та тобраміцин. Сполуку KBM-194 та препарати порівняння використовували в концентраціях 0,5 МІК, 1,0 МІК, 5,0 МІК, 10,0 МІК та 50,0 МІК.

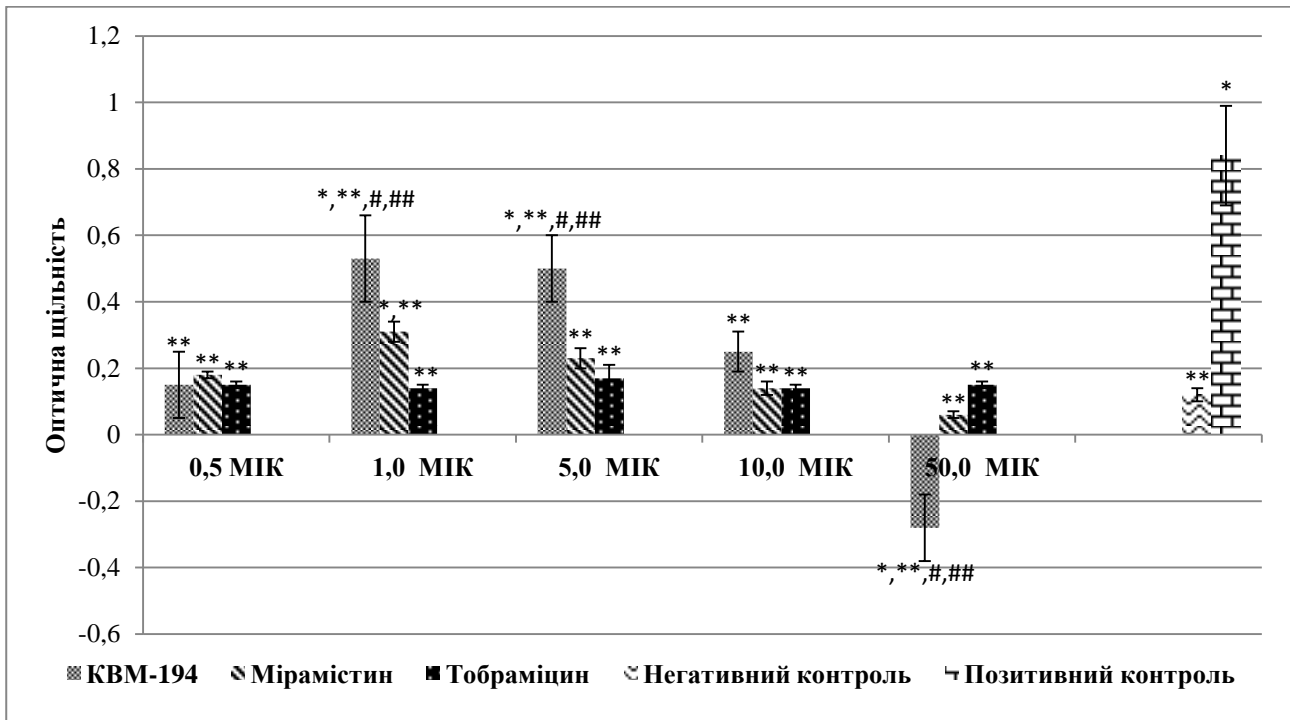
Статистична обробка результатів проводилась за допомогою програми «Statistica 6.0», для оцінки достовірності відмінностей використовували метод ANOVA.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що МІК сполуки KBM-194 по відношенню до *S. aureus* – 1,25 мкг/мл, МІК мірамістину – 5,0 мкг/мл, МІК тобраміцину – 0,31 мкг/мл.

Було встановлено (рис. 1), що інкубування *S. aureus* в присутності похідного арилаліфатичних аміноспиртів призводило до дозозалежного збільшення виходу внутрішньоклітинних речовин у порівнянні з інтактними клітинами. Оптична щільність супернатанту в присутності субінгібуючої концентрації сполуки (0,5 МІК) достовірно не відрізнялась від такої інтактних клітин, що свідчить про відсутність змін у проникності клітинної мембрани.

При підвищенні концентрації KBM-194 (1,0 МІК та 5,0 МІК) спостерігалось різке збільшення виходу внутрішньоклітинного вмісту. Важливо відзначити, що оптична щільність супернатанту виявилась достовірно вищою за таку при дії відповідних концентрацій препаратів порівняння.

При дії концентрацій, що складали 10,0 та 50,0 МІК, вихід речовин, які абсорбують при 260 нм, зменшувався. Це явище зареєстровано у багатьох поверхнево-активних та мембранотропних сполук [7, 8]. Його пов'язують з тим, що при низьких концентраціях антибіотиків відбувається вихід з клітин низькомолекулярних речовин, а також відбувається розпад нуклеїнових кислот на пуринові та піримідинові залишки, які також абсорбують при 260 нм. При високих концентраціях в клітинах спостерігається коагуляція цитоплазми і зменшення виходу низькомолекулярних речовин.



* – $P < 0,05$ по відношенню до негативного контролю;

** – $P < 0,05$ по відношенню до позитивного контролю;

– $P < 0,05$ по відношенню до відповідної концентрації мірамістину;

– $P < 0,05$ по відношенню до відповідної концентрації тобраміцину.

Рис. 1. Вплив різних концентрацій сполуки КВМ-194 та препаратів порівняння на вихід низькомолекулярних речовин з клітин *S. aureus*

Препарат порівняння мірамістин впливає на цілісність бактеріальної мембрани [9], призводить до зміни оптичної щільності супернатанту за рахунок зміни виходу низькомолекулярних речовин, проте достовірна різниця у порівнянні з інтактними клітинами (негативним контролем) зареєстрована при його дії лише у концентрації 1,0 МІК.

Мішенню дії іншого препарату порівняння тобраміцину є рибосоми бактеріальних клітин, при зв'язуванні з ними відбувається пригнічення синтезу білка. Також є дані, що препарати класу аміноглікозидів здатні фіксуватися на цитоплазматичних мембранах бактерій та впливати на їх проникність [9]. Проте згідно з отриманими результатами, з клітин золотистого стафілококу, оброблених тобраміцином, вихід речовин, які поглинають світло з довжиною хвилі 260 нм, не зареєстрований.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити, що в присутності похідного арилаліфатичних аміноспиртів КВМ-194 спостерігається значне підвищення виходу низькомолекулярних речовин, що абсорбують при 260 нм, з клітин *S. aureus*. Такі зміни

можуть свідчити про наявність у похідного арилаліфатичних аміноспиртів мембранотропних властивостей.

Список використаних джерел:

1. Митюк І. В. Антибактеріальна активність нових похідних алкоксиамінопропанолів / І. В. Митюк, З. С. Суворова, Г. С. Сірик // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції [«Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини»], (21-22 вересня 2012 р.). – Львів, 2012. – С. 102-103.
2. Суворова З. С. Вплив похідних алкоксиамінопропанолу на формування біоплівки грамнегативними бактеріями / З. С. Суворова // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 1. – С. 78-83.
3. Дронова М. Л. Чутливість мікоплазм до похідних арилаліфатичних аміноспиртів / М. Л. Дронова, К. С. Коробкова, Н. О. Вринчану, І. П. Токовенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 4-5 – С. 48-51.
4. Дронова М. Л. Чувствительность биопленок *Staphylococcus aureus* к действию производных арилалифатических аминоспиртов / М. Л. Дронова // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. – 2015. – № 2. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1932>
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания МУК 4.2.1890-04 // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерап. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306-359.
6. Методы общей бактериологии: в 3-х т. / Под ред. Ф. Герхардта и др: пер. с англ. – М.: Мир, 1984. – Т. 2. – С. 440–472.
7. Chou W. Mode of Action of Pamamycin in *Staphylococcus aureus* / W. Chou, B. M. Pogell // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1981. – Vol. 20, № 4. – P. 443-454.
8. Молекулярные основы действия антибиотиков / Э. Гэйл, Э. Кандлифф, П. Рейнолдс и др. – М.: Мир, 1975. – 500 с.
9. Компендиум 2010 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2010. – 2240 с.
10. Копча В. С., Андрейчин М. А., Ребенок Ж. О. та ін. Сучасні антибіотики та принципи раціональної антибіотикотерапії (частина I) // Інфекційні хвороби. – 2011. – Т. 68, № 4. – С. 55–71.