

тельного гомеостаза у лиц, проживаючих на територіях, забруднених радіонуклідами // III Міжнарод. симпозиум «Механізми діяльності свертальних доз». Москва, 3–6 грудня 2002 г.: Тез. докладов. — М.: Изд-во Рос. ун-та дружбы народов, 2002. — С. 77.

5. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. акад. АМН Украины Ю. А. Зозули. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. — 413 с.

6. Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковой Д. А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М.: Знание, 2000. — 344 с.

7. Нарушения окислительного гомеостаза, наблюдаемые в послеаварийном периоде, и подходы к их индивидуальной коррекции / Л. М. Овсянникова и др. // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции; Под ред. М. И. Руднева, Л. А. Порохняк-Гановской и др.: В 3-х книгах. — Кн. 2. Клинические аспекты Чернобыльской катастрофы. — К.: Медэккол, МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — С. 142-153.

8. Божок О. В. Мембранотропна дія олій з насіння кропу, гарбуза, кавуна за умов комбінованого впливу опромінення та стресу // Матер. III

симп. «Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації». — К., 1997. — С. 32-35.

9. Дерев'яно Л. П. Оцінка медико-біологічної дії еламіну за результатами експериментальних та клінічних досліджень в умовах дії іонізуючого випромінювання // Там же. — С. 90-95.

10. Антиоксидантні властивості природних сполук в умовах впливу іонізуючого опромінення / За ред. Ю. П. Зозулі, Л. А. Порохняк-Гановської, Л. М. Овсянникової. — К.: Чернобыльинтеринформ, 2001. — 123 с.

11. Пищевые добавки и продукты, минимизирующие отрицательные эффекты радиации // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции / Под ред. М. И. Руднева, Л. А. Порохняк-Гановской и др. / В 3-х книгах. — Кн. 3. — К.: Медэккол, МНИЦ БИО-ЭКОС, 1999. — С. 173-199.

12. Пилипенко М. І., Мамотюк Є. М. Довідник із застосування міжнародної системи одиниць (SI) у медицині. — Харків: Ін-т мед. радіології ім. С. П. Григор'єва АМНУ; Харків. держ. мед. ун-т, 2001. — 106 с.

13. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

14. Покровский А. А., Абраров А. А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов // Вопр. питания. — 1964. — № 6. — С. 44-49.

15. Матюшина Б. Н., Логинов А. С., Ткачев В. Д. Определение супероксиддисмутазной активности в материале пункционной биопсии печени при её хроническом поражении // Лаб. дело. — 1991. — № 7. — С. 16-19.

16. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова и др. // Там же. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

17. Закарян А. К., Бабок Ю. В. Сверхслабые свечения в медицине и сельском хозяйстве. — М., 1974. — 188 с.

18. Методы полярографического и амперометрического анализа / Е. Н. Виноградова и др. — М., 1963. — С. 87-92.

19. Palladi G. E. A study of fixation for electron microscopy // J. Exp. Med. — 1957. — Vol. 92. — P. 285-298.

20. Лалач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.

21. Минцер О. П., Узаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вища шк., 1991. — 270 с.

УДК 582.282.23.043

Т. О. Філіпова, О. Ю. Зінченко, Б. М. Галкін, З. І. Жиліна

ТЕМНОВА І ФОТОІНДУКОВАНА ДІЯ СИНТЕТИЧНИХ ПОРФІРИНІВ НА КЛІТИНИ PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

Результати багатьох досліджень, присвячених вивченню епідеміології госпітальних інфекцій, демонструють безперечно перевагу в їх етіологічній структурі грамнегативних бактерій, на частку яких припадає 49,2 %. Серед зазначеної групи мікроорганізмів у численних публікаціях останнього десятиріччя наголошується дуже суттєва роль бактерій роду *Pseudomonas*, а особливо *Pseudomonas aeruginosa*. За даними деяких вітчизняних [1; 2] і зарубіжних [3] авторів, частка синьогнійної палички як збудника внутрішньолі-

карняних інфекцій становить близько 30 %.

У цілому детальний розгляд результатів великих епідеміологічних досліджень дозволяє зробити висновок, що частота розвитку синьогнійної інфекції визначається нозологічною структурою пацієнтів, тяжкістю їх початкового стану, поширеністю інвазивних процедур, зокрема кількістю хворих, що потребують тривалої респіраторної підтримки, катетеризації сечового міхура або проведення тривалої інфузійної терапії [1–3].

Особливо турбує дослідників висока летальність, що

спостерігається при розвитку синьогнійної інфекції у хворих, та постійне звуження спектра антибактеріальних препаратів, ефективних щодо цього збудника [1; 2].

Останніми роками швидко поширення антибіотикорезистентних штамів патогенних мікроорганізмів особливо актуалізує проблему пошуку принципово нових антимікробних агентів. Перспективним підходом вважають створення антибактеріальних препаратів на основі синтетичних тетрапіролів. Ці речовини вже певний час з успіхом застосовуються



як фотосенсибілізатори для лікування онкологічних захворювань [4]. Останнім часом з'явилися повідомлення про антибактеріальну і антивірусну активність [5] деяких сполук цієї групи.

Метою нашої роботи було вивчення антимікробної активності низки синтетичних порфіринів із різним зарядом молекули щодо *Pseudomonas aeruginosa* та порівняння ефектів, отриманих при дії катіонних і аніонних сполук.

Матеріали та методи дослідження

В експериментах використовували речовини, синтезовані в ПНДЛ № 5 Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова. За тест-об'єкт було взято полірезистентний до антибіотиків штам *Pseudomonas aeruginosa* ОГУ-211, отриманий з музею культур мікроорганізмів кафедри мікробіології та вірусології ОНУ.

Нами досліджено темнову та фотоіндуковану дію таких катіонних сполук: мезо-тетра-(4-N-метил)порфіринатойодид (I), його комплекс з Zn (II) і Ni (III) та аніонних порфіринів: мезо-тетра-(*l*-карбоксифеніл)-порфірин (IV) та його цинковий комплекс (V).

В експериментах використовували добові культури, вирощені в пробірках на скошеному МПА.

Вивчення темнового впливу досліджуваних сполук проводили методом серійних розведень за модифікацією З. В. Єрмольєвої і Є. А. Ведьміної [6]. Використовували середовище Гісса без індикатора Андреде.

Для вивчення фотоіндукованого впливу досліджуваних сполук готували пробірки з середовищем Гісса за попередньою методикою.

Суспензію клітин тест-мікроорганізму, отриману аналогічно попередній методиці, вносили по 50 мкл у пробірки з 5 мл стерильного фізіологіч-

ного розчину, який містив досліджувані речовини в концентрації 40 мкМ/мл.

Суспензії клітин із тетрапіролами інкубували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Активацію порфіринів здійснювали за допомогою лампи розжарювання денного світла потужністю 500 Вт. Інтенсивність опромінення становила 60 Вт/см² на рівні зразка. Опромінені суспензії залишали на 1 год при кімнатній температурі, після чого розводили стерильним фізіологічним розчином до концентрації 10³ клітин/мл. З останнього розведення відбирали 50 мкл і вносили в пробірки з середовищем Гісса.

Умови інкубації та оцінка результатів аналогічні попередній методиці. Паралельно з контролем росту культури здійснювали контроль впливу опромінення без досліджуваних сполук на ріст псевдомонади.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні темної дії катіонних порфіринів було встановлено, що найбільшу інгібуючу активність по відношенню до *P. aeruginosa* виявляє мезо-тетра-(4-N-метил)-порфіринатойодид у концентрації 40 мкМ/мл. У цьому випадку інгибування росту культури становило 26 % порівняно з контролем. При концентраціях цієї сполуки 20 і 10 мкМ/мл також відмічено пригнічення росту мікроорганізму. Спад активності відбувався пропорційно зменшенню вмісту речовини в середовищі. Така ж картина спостерігалася при вирощуванні псевдомонади в присутності нікелевого комплексу мезо-тетра-(4-N-метил)-порфіринатойодиду, але інгібуючий ефект у даному випадку був значно менший (рис. 1, а). Що ж до комплексу з цинком, то незначну затримку росту спричинили лише

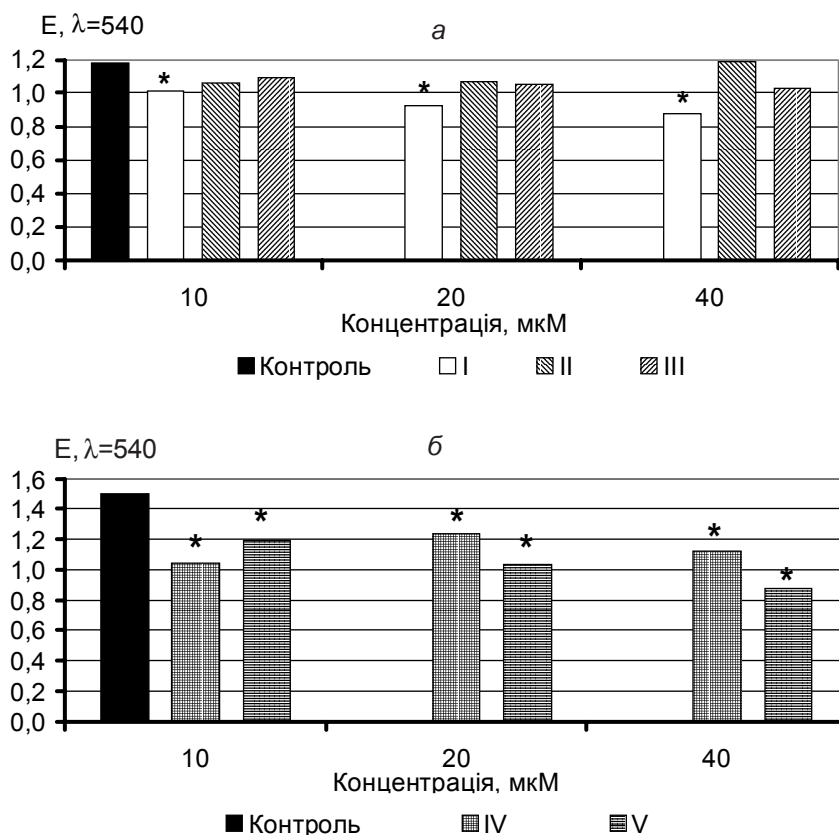


Рис. 1. Інтенсивність росту *Pseudomonas aeruginosa* у присутності катіонних (а) й аніонних (б) синтетичних порфіринів
Примітка. * — відмінності вірогідні порівняно з контролем.



концентрації 20 і 10 мкМ/мл.

Аніонні сполуки виявили більш значну темнову активність. Так, мезо-тетра-(*п*-карбоксіфеніл)порфірин у концентрації 10 мкМ/мл спричиняв 30%-не інгібування росту порівняно з контролем, а в концентраціях 20 і 40 мкМ/мл — 18 і 25 % відповідно (рис. 1, б). Ще більшою активністю характеризувався цинковий комплекс мезо-тетра-(*п*-карбоксіфеніл)порфірину. Культивування *P. aeruginosa* в присутності 40 мкМ/мл цієї сполуки спричиняло затримку росту, яка дорівнювала 42 %. Концентрації 20 і 10 мкМ/мл інгібували ріст культури на 31 і 20 % відповідно. Таким чином, цинковий комплекс мезо-тетра-(*п*-карбоксіфеніл)порфірину виявив більшу антимікробну активність, ніж його вільна основа.

При вивченні фотоіндукованого впливу досліджуваних речовин найбільшу активність помічено знову ж таки у представника аніонних порфіринів. Максимальний фотосенсибілізуючий ефект у цьому випадку викликав мезо-тетра-(*п*-карбоксіфеніл)порфірин (21 %), проте його комплекс з цинком не спричиняв жодних змін інтенсивності росту культури (рис. 2, б).

Аналіз результатів, одержаних при вивченні фотодинамічної активності катіонних сполук, дозволив відмітити цікаві особливості їх впливу на культуру *P. aeruginosa*. Так, мезо-тетра-(4-*N*-метил)порфіринатойодид та його цинковий комплекс спричинили незначне інгібування росту культури (16 та 17 % відповідно), тимчасом як нікелевий комплекс, навпаки, стимулював ріст псевдомонади. Інтенсивність росту в цьому випадку на 11 % перевищувала аналогічний показник контролю (рис. 2, а).

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність більш вираженої темної та фотоіндукованої активності по

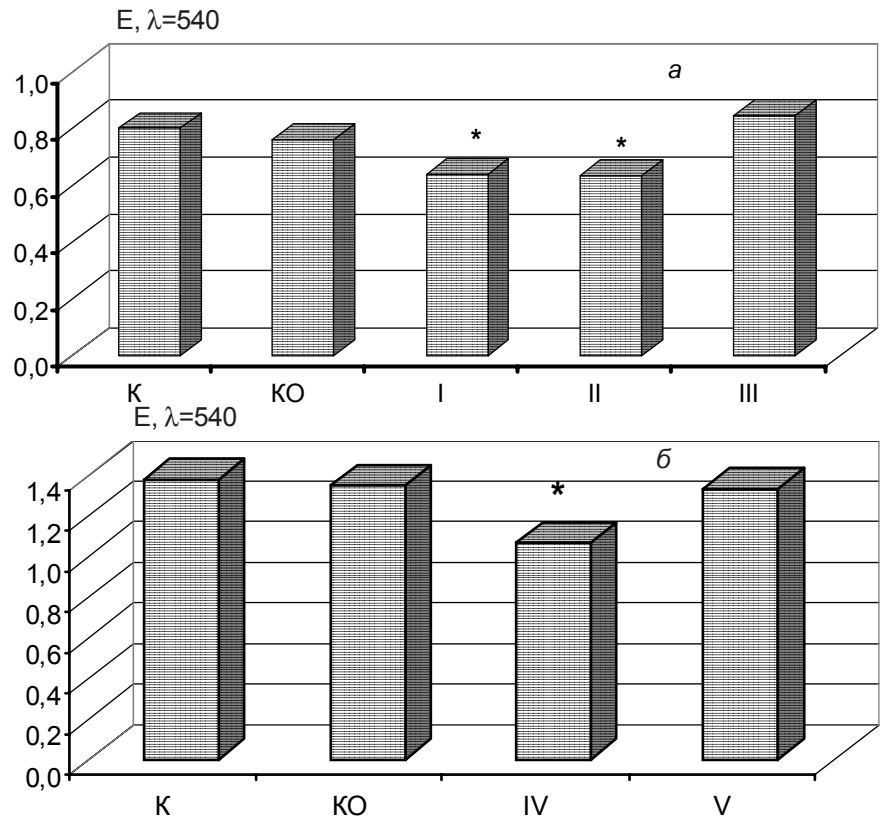


Рис. 2. Інтенсивність росту *Pseudomonas aeruginosa* після опромінення в присутності катіонних (а) і аніонних (б) синтетичних порфіринів: К — контроль; КО — контроль росту культури після опромінення
Примітка. * — відмінності вірогідні порівняно з контролем.

відношенню до *P. aeruginosa* у досліджуваних речовин, які несуть негативний заряд.

Ці дані суперечать відомій думці про те, що антибактеріальні властивості можуть бути притаманні лише катіонним сполукам, зокрема похідним тетрапіролу [7; 8]. Він базується на тому, що поверхня бактеріальних клітин несе значний негативний заряд. Але відомо, що налідиксова кислота та її похідні — фторхінолони — є одними з найефективніших щодо грамнегативних збудників препаратів і належать до аніонного типу речовин. Як і у випадку досліджених нами порфіринів IV та V, аніонні властивості їм надає карбоксильна група. На нашу думку, її присутність сприяє дезорганізації зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій за рахунок зв'язування іонів Ca^{2+} і Mg^{2+} . Відомо, що ці катіони стабілізують просторову орієнтацію олігосахаридних ланцюгів ліпополісахаридів і тим самим знижують проникність зовнішньої мембрани. На користь цього припущення свідчать також дані про появу антибактеріальної дії в неактивних препаратів у присутності ЕДТА [9].

Висновки

1. Катіонні й аніонні синтетичні порфірини та їх металокомплекси здатні пригнічувати ріст антибіотикорезистентних штамів *P. aeruginosa*.

2. Встановлено більш виражену темнову та фотоіндуковану активність аніонних тетрапіролів.

3. Більш значну антимікробну дію серед катіонних порфіринів виявляє вільна основа, а серед аніонних — металокомплекс.

Отримані результати свідчать про доцільність подальшого дослідження властивостей вивчених речовин і перспективність розробки на їх основі протимікробних засобів, альтернативних антибіотикам.



ЛІТЕРАТУРА

1. Руднов В. А. Современное клиническое значение синегнойной инфекции и возможности ее терапии у пациентов отделений реанимации // Инфекции и антимикроб. терапия. — 2002. — Т. 4, № 6. — С. 19-32.
2. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Белоцерковский Б. З. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл), у хирургических больных. — М.: Медицина, 2000. — 43 с.
3. Macias M., Saltiger S. Comparison of ceftibuten and trimethoprim sulfamethoxazole for the treatment of infections of the urinary tract in children // Revista de enfermedades en pediatria. — 1995. — Vol. VIII. — N 32.
4. Cell photosensitization by porphyrins / J. Moan, S. E. Rogan, J. F. Evensen, Z. Malik // Photobiochem. Photobiophys. Suppl. — 1987. — P. 385-395.
5. Malik Z., Ladan H., Ehrenberg B. Bacterial and viral photodynamic inactivation // Photodynamic therapy — Medical applications / Ed. B. W. Henderson and T. J. Dougherty. — Buffalo: Marcel Dekker Inc., N.Y., 1992. — P. 97-113.
6. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований. — М.: Медицина, 1972. — С. 94-95.
7. Альберт Э. Избирательная токсичность: Пер. с англ. — М.: Мир, 1971. — 432 с.
8. Meso-substituted cationic porphyrins as efficient photosensitizers of gram-positive and gram-negative bacteria / M. Merchat, G. Bertoloni, P. Giacomoni et al. // J. Photochem. Photobiol. B. Biol. — 1996. — Vol. 32, N 1. — P. 153-157.
9. Vaara M. Agents that increase the permeability of the outer membrane // Microbiol. Rev. — 1992. — Vol. 56. — P. 395-411.

УДК 615.033.076.9

С. І. Щукін

КІНЕТИКА ЕКСКРЕЦІЇ З ОРГАНІЗМУ МИШЕЙ ¹⁴С-ЦИНАЗЕПАМУ ПРИ РІЗНИХ СХЕМАХ ЙОГО ВВЕДЕННЯ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Серед великої кількості психотропних засобів, що з'явилися за останні десятиліття, найбільш застосовуваними в медицині препаратами є транквілізатори бензодіазепінового ряду [1]. Незважаючи на різноманітність і ефективність медикаментів даного ряду, застосовуваних у неврології, інтенсивність досліджень, спрямованих на відкриття нових препаратів цієї групи, не зменшується. Це обумовлено потребою практичної медицини у препаратах, що мають певний комплекс психофармакологічних властивостей, у тому числі снодійних, седативних, транквілізуючих засобах, які не мають побічної міорелаксантичної дії.

Істотний інтерес для дослідників у даній галузі являє новий водорозчинний оригінальний препарат 1,4-бензодіазепінового ряду циназепам (7-бром-5-(о-хлор)-феніл-1,2-дигідро-3-гемісукцинат-2Н-1,4-бензодіазепін-2-он), синтезований у Фізико-хімічному інституті ім. О. В. Богатського

НАН України [2]. Вивчення спектра фармакологічних властивостей циназепаму показало, що препарат має потужну снодійну, анксиолітичну та седативну дію, що не зумовлює в лікувальних дозах міорелаксантичного ефекту.

Одним з етапів доклінічної оцінки лікарських засобів є експериментальне вивчення процесів метаболізму і фармакокінетики ліків у організмі експериментальних тварин [3].

Мета цієї роботи — вивчення параметрів кінетики екскреції з організму мишей циназепаму та його метаболітів при одноразовому введенні їм ¹⁴С-циназепаму та на фоні багаторазового введення його нерадіоактивного аналога.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження фармакокінетики ¹⁴С-циназепаму проводили на нелінійних мишах-самцях масою 22–34 г. Для збирання сечі та калу тварин вміщували в метаболічні камери "Simax"

(Чехія), забезпечували водою і стандартним харчовим раціоном. Вводили ¹⁴С-циназепам (питома активність 0,22 Кі/моль) експериментальним тваринам у твіновій емульсії ізотонічного розчину хлористого натрію.

Дослідні тварини були поділені на дві групи (по сім тварин у групі): 1) першій групі ¹⁴С-циназепам дозою 14 мг/кг вводили одноразово; вміст загальної радіоактивності визначали щодоби протягом п'яти діб; 2) другій групі тварин попередньо щодоби протягом п'яти діб вводили нерадіоактивний аналог препарату (14 мг/кг); після цього одноразово вводили ¹⁴С-циназепам дозою 14 мг/кг, вміст загальної радіоактивності визначали щодоби протягом п'яти діб. Відбір сечі та калу проводили один раз на добу. Методика відбору була аналогічна описаній раніше [4]. Для визначення загальної радіоактивності з усього об'єму сечі відбирали 0,3 мл, 10 мг калу (порошок) розчиняли в 1 мол мурашиної кислоти і також відбирали 0,3 мл

