

## ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК (ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛУ) НА МІКОБАКТЕРІЇ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Гуменна А.В., Грозав А.М.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Основна причина погіршення епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу полягає в зміні біологічних властивостей бацил та недостатній ефективності існуючих антимікобактеріальних препаратів, що є причиною розвитку полі-, мульти- та розширеної резистентності штамів *M. tuberculosis*. Нові синтезовані сполуки (похідні імідазолу) можуть бути прототипами для створення високоефективних протитуберкульозних лікарських засобів і, зокрема, для лікування хіміорезистентних форм туберкульозу легень, оскільки вони є практично нетоксичними.

**Ключові слова:** туберкульоз, мультирезистентність, гетероциклічні сполуки, мікобактерії туберкульозу.

**Вступ.** На сьогодні в кожній із країн з різних куточків світу виявлені випадки хіміорезистентного туберкульозу (ХРТ), що дозволило визнати проблему резистентності міжнародною [1, 6, 8]. За даними ВООЗ, у світі близько 50 млн людей інфіковано резистентними до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ) [3, 5]. Щороку відсоток виникнення нових випадків туберкульозу (ТБ) з первинною медикаментозною стійкістю збільшується [2, 11]. Мультирезистентність до протитуберкульозних препаратів – найбільш складна форма лікарської стійкості, що відома на теперішній час. Саме тому мультирезистентний туберкульоз (МРТ) викликає найбільше занепокоєння в багатьох країнах світу [4, 10], оскільки його поширення, у т.ч. з розширеною резистентністю, призводить до зниження якості і підвищення вартості лікування і, як наслідок, збільшення показника смертності [9].

Основна причина погіршення епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу полягає в зміні біологічних властивостей мікобактерій туберкульозу, оскільки характерною особливістю є їх надзвичайна мінливість та недостатня ефективність існуючих антимікобактеріальних препаратів, що і є причиною розвитку полі-, мульти- та розширеної резистентності штамів *M. tuberculosis* до АМБП.

Таким чином, важливим завданням сучасної фтизіатрії залишається проблема синтезу нових бактерицидних препаратів на основі молекули ізоніазиду, що мали б виражену протитуберкульозну дію і які були б здатні покращити та удосконалити існуючу хіміотерапію у хворих на туберкульоз легень [3] і, особливо, хіміорезистентний туберкульоз.

**Мета дослідження:** вивчити вплив гетероциклічних сполук на мікобактерії, виділені з мокротиння хворих, на вперше діагностований туберкульоз легень, у т.ч. і хіміорезистентний, та дослідити параметри їх гострої токсичності.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

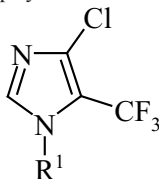
У дослідження включено 42 хворих; з них на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ) – 24 особи та мультирезистентний туберкульоз легень – 18 осіб з наявністю бактеріовиділення, які перебували на стаціонарному лікуванні у Чернівецькому обласному протитуберкульозному диспансері. Проводили оцінку росту мікобактерій туберкульозу на живильних середовищах Левенштейна – Йенсена та у тесті медикаментозної чутливості до гетероциклічних сполук [7]. Гостру токсичність (ЛД<sub>50</sub>) сполуки вивчали на різних видах тварин (білі нелінійні миші, білі щури лінії Вістар) при одноразовому внутрішньоочеревинному та внутрішньошлунковому (на 0,7% м'ясо-пептонному агарі) введенні у діапазонах доз від 50,0 мг/кг до 1500 мг/кг маси тіла за методом Прозоровського В.П. (1978). Використано сучасні статистичні методи обробки результатів дослідження.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений перший етап синтезу 22 варіантів гетероциклічних сполук та досліджена їх дія на мікобактерії туберкульозу. Використані мікобактерії, виділені з харкотиння хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю до антимікобактеріальних препаратів та пацієнтів з мультирезистентною формою.

Найближчим аналогом за терапевтичною дією до сполук, які досліджувалися, є гідразид ізонікотинової кислоти (ізоніазид) – один із найжививаніших недороговартісних і ефективних лікарських засобів І ряду, що застосовується при терапії всіх форм туберкульозу.

Зважаючи на потенційну протитуберкульозну активність ряду похідних імідазолу, вирішення поставленого завдання досягається синтезом нових структур, які містять ізоніазидний та імідазольний фрагменти -N<sup>1</sup>-[(імідазол-5-іл)метилен] ізонікотиногідрозидів і належать саме до нових похідних 1-арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1H-імідазолів загальної формули:



де: R<sup>1</sup>=Ph (I); R<sup>1</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (II); R<sup>1</sup>= 1-нафтил (III), які виявляють протитуберкульозну активність.

Усього поставлено 125 проб з концентрацією сполук 1 мкг/мл (22 сполуки на 5 хворих (110) + 2 контролі на 5 хворих (10) з розведенням 10<sup>-2</sup> та 10<sup>-4</sup> (чисте середовище) + 1 пробірка на 5 хворих (5) з розчинником ДМСО).

Визначення активності синтезованих сполук відносно штамів *Micobacterium tuberculosis* проводили методом пропорцій (метод Канетті) [7], який зводиться до виявлення пропорції штаму МБТ між чутливими та стійкими бацилами в популяції штаму мікобактерій, виділених від пацієнтів. Чутливим вважався штам МБТ, якщо кількість стійких бацил в популяції була меншою 1,0%, а якщо більше, то штам вважався стійким до антимікобактеріального препарату. За рекомендаціями ВООЗ досліджували концентрації, при яких визначають стійкість МБТ до ізоніазиду: 1,0 мкг/мл, 0,2 мкг/мл, 0,1 мкг/мл та 0,05 мкг/мл.

**Результати дослідження** засвідчують, що за своєю протитуберкульозною дією нові синтезовані сполуки (кодовані під номерами II, IV, V, VI, VII) при концентрації у живильному середовищі 0,05 мкг/мл у 4 рази активніші, ніж використаний у ролі тест-об'єкта загальновідомий препарат «ізоніазид».

У свою чергу, дослід на гостру токсичність (ЛД<sub>50</sub>) отриманих нами сполук, до яких є чутливими виділені у ході дослідження штами МБТ, був поставлений на лабораторних щурах при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні в діапазоні доз нових сполук від 50,0 мг/кг до 3000 мг/кг маси тіла. Токсичність речовини оцінювали за показником виживаності тварин та їх поведінкою. Спостереження за тваринами проводилося упродовж 14 днів.

Згідно з класифікацією К.К. Сидорова синтезовані сполуки є практично нетоксичні та належать до 5-го класу токсичності і при внутрішньоочеревинному введенні щурам ЛД<sub>50</sub> становить 1500 мг/кг (1001 < ЛД<sub>50</sub> < 3000 мг/кг).

## ВИСНОВКИ

Нові синтезовані сполуки (похідні імідазолу) можуть бути прототипами для створення високоефективних протитуберкульозних лікарських засобів і, зокрема, для лікування хіміорезистентних форм туберкульозу легень, оскільки вони належать до п'ятого класу токсичності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бялик И.Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВЛІ-інфекція. – 2011. – № 1. – С. 13–19.
2. Вишневский Б.И., Стеклова Л.Н. Частота и структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 12. – С. 5–8.
3. Наказ МОЗ України від 22.10.2008 № 600 «Стандарт надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз». К., 2008.
4. Черенько С.О. та ін. Медикаментозна резистентність мікобактерій у раніше лікованих хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та рецидивами захворювання // Профілактична медицина. – 2008. – 3. – С. 12–17.
5. Бялик Й.Я., Черенько С.О., Петренко В.І. Резерви покращання результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим хронічним деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень // Укр. пульмон. журнал. – 2011. – 1. – С. 43–46.
6. Лысенко А.П., Архипов И.Н., Лемши А.П. и др. Особенности антигенного состава измененных форм микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – 1. – С. 54–58.
7. Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В., Чорноус В.О., Грозав А.М. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень // Там же. – 2012. – 1. – С. 8–12.
8. Феценко Ю.І., Гуменюк М.І., Денисов О.С. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: стан проблеми та шляхи її вирішення // Укр. хіміотер. журнал. – 2011. – 1–2. – С. 4–10.

9. Espinal M.A., Kim S.J., Suarez P.G. Standart short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. JAMA 2009; 283: 2537–2545.

10. Palacios L., Guerra D., Liaro K. The role of the nurse in the community-based treatment of multidrug-resistant Tuberculosis. Int. J. Tuber. Lung Dis. 2009; 7, № 4: 343–346.

11. Orenstein E., Basu S., Shah N. et al. Treatment outcomes among patients with multidrug resistant tuberculosis systematic review and meta-analysis. Lancet 2009; 452: 137–153.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА) НА МИКОБАКТЕРИИ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ**

*Тодорико Л.Д., Еременчук И.В., Гуменная А.В., Грозав А.М.*

**Резюме.** Основная причина ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу состоит в изменении биологических свойств бацилл и недостаточной эффективности существующих антимикобактериальных препаратов, что является причиной развития поли-, мульти- и расширенной резистентности штаммов *M. tuberculosis*. Новые синтезированные соединения (производные имидазола) могут быть прототипами для создания высокоэффективных противотуберкулезных лекарственных средств и, в частности, для лечения химиорезистентных форм туберкулеза легких, поскольку они практически нетоксичны.

**Ключевые слова:** туберкулез, мультирезистентность, гетероциклические соединения, микобактерии туберкулеза.

#### **THE DETERMINING OF THE EFFICIENCY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS (IMIDAZOLE DERIVATIVES) ON MYCOBACTERIUM OF CHEMORESISTANT TUBERCULOSIS AND INVESTIGATION OF THEIR ACUTE TOXICITY**

*Todoriko L.D., Ieremenchuk I.V., Gumenna A.V., Grozav A.M.*

**Summary.** The main cause of deterioration of the epidemiological situation of tuberculosis is the change of the biological properties of bacilli and insufficient efficiency of antimycobacterial drugs that cause the development of poli-, multi- and expanded resistance of *M. tuberculosis* strains. The new synthesized compounds (imidazole derivatives) may be a prototype for creation a highly efficient anti-TB drugs, and particularly for the treatment of resistant forms of the lung tuberculosis because they are practically non-toxic.

**Keywords:** tuberculosis, multidrugresistance, heterocyclic compounds, mycobacterium tuberculosis.

#### **Адреса для листування:**

Тодоріко Лілія Дмитрівна

Буковинський державний медичний університет

58002, м. Чернівці, вул. Українська, буд. 25, кв. 3

Тел. моб. (050) 660-79-59, дом. 524-034

E-mail: mutia2@rambler.ru