

УДК 547.587.51:577.15/17

© В. Ю. Євсюкова, Т. О. Волков, В. В. Казмірчук, О. О. Чумаченко, 2010.

ПЕРСПЕКТИВИ 2H-ПИРАНО[2,3-С]ПИРИДИНІВ У ПОДОЛАННІ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕННЯХ В АКУШЕРСТВІ ТА ГІНЕКОЛОГІЇ

В. Ю. Євсюкова, Т. О. Волков, В. В. Казмірчук, О. О. Чумаченко

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», м. Харків

PROSPECTS OF 2H-PYRANO [2,3-C]-PYRIDINES IN OVERCOMING OF ANTIBIOTIC RESISTENCE IN OBSTETRIC INFECTIONS COMPLICATIONS

V. Y. Evsukova, T. O. Volkov, V. V. Kazmirchuk, O. O. Chumachenco

SUMMARY

Studied the formation and stability grampositive and gramnegative microorganisms to derivatives of 2H-pyrano[2,3-c]pyridines. Found slow development of resistance to investigational test-strains of microorganisms, which indicates the relevance and prospects for further Exploration derivatives of 2H-pyrano[2,3-c]pyridines with a view to establishing on their basis of new domestic high-effective antimicrobial agents for prevention and treatment of infections complications in obstetrics and gynecology.

ПЕРСПЕКТИВЫ 2H-ПИРАНО[2,3-С]-ПИРИДИНОВ В ПРЕОДОЛЕНИИ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ АКУШЕРСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

В. Ю. Евсюкова, Т. А. Волков, В. В. Казмирчук, Е. О. Чумаченко

РЕЗЮМЕ

Изучено формирование устойчивости грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов к производным 2H-пирано[2,3-с]пиридинов. Установлено медленное формирование резистентности к исследуемым тест-штаммам микроорганизмов, что свидетельствует об актуальности и перспективности дальнейших исследований производных 2H-пирано[2,3-с]пиридинов с целью создания на их основе новых отечественных высокоэффективных противомикробных средств для профилактики и лечения инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, стійкість, мікроорганізми, 2H-пірано[2,3-с]піридини.

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, актуальність та значення проблем, які пов'язані з бактеріальними та вірусними інфекціями в акушерстві та гінекології, постійно зростає [1, 4]. В Україні у структурі захворюваності та смертності новонароджених інфекції перинатального періоду, пневмонії новонароджених, сепсис посідають третє місце та мають тенденцію до зростання [9]. Однією з важливих проблем охорони здоров'я залишається антибіотикорезистентність, яка набула глобальний характер [2, 3, 8, 12, 13].

В етіологічній структурі шпитальних інфекцій акушерських і гінекологічних відділень основна роль належить грамотрицативним мікроорганізмам. Існують повідомлення про тривожну тенденцію до збільшення частоти сепсису новонароджених, що був викликаний *E.coli* [9, 10]. Інфекційна патологія залишається головною причиною захворюваності та смертності новонароджених. При клінічних проявах інфекції на

2–4 добу життя у висівах крові переважно виділяються *E.coli*, *S.epidirmidis*, *S.aureus*, *P.aeruginosa* та неферментуючі грамотрицативні палички. Головними збудниками раннього неонатального сепсису є *S.agalaktiae*, *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Listeria*, *S.aureus* та *S.epidermidis*. Збудниками пізнього неонатального сепсису переважно є грамотрицативні бактерії, а саме: *Klebsiella spp.*, *P.aeruginasa*, *E.coli*, *Enterobacter* та інші [6, 7, 9, 10]. На протязі багатьох років основним збудником інфекцій сечової системи у жінок та породілля залишається *E.coli*, доля якої у структурі захворюваності складає від 42% до 90% [2]. Найбільш значущі проблеми антибіотикорезистентності грамотрицативних бактерій пов'язані із представниками сімейств ентеробактерій та неферментуючих бактерій. Часто колонізація відбувається госпітальними штамми мікроорганізмів, що характеризуються поліантибіотикорезистентністю ще до початку антибіотикотерапії

[2, 3, 9]. Стрімкий розвиток резистентності багатьох бактеріальних патогенів до антибіотиків часто робить традиційну терапію неефективною [2, 3, 8, 13].

Розповсюдження антибіотикорезистентності, відсутність препаратів, активних щодо нових збудників та природностійких видів мікроорганізмів, незадовільна фармакокінетика та побічні реакції вже існуючих засобів спонукають до пошуку нових антибіотиків і хімотерапевтичних речовин з протимікробною дією. Постійно триває пошук нових протимікробних сполук і розробляються шляхи та засоби цілеспрямованого синтезу антибіотичних речовин. Перспективними у плані пошуку високоактивних сполук з протимікробними властивостями є синтетичні похідні кумаринів та їх гетероаналоги, які залишаються в наш час мало вивченими. У попередніх роботах нами було встановлено широкий спектр та високий ступінь протимікробної активності похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридинів щодо основних збудників гнійно-запальних процесів в акушерстві та гінекології [5, 11]. У рамках подальшого вивчення властивостей похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридинів метою роботи було дослідження можливості формування стійкості грамнегативних мікроорганізмів до похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридинів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 54 синтетичних похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридинів, що були синтезовані в Харківському національному фармацевтичному університеті на кафедрі органічної хімії. Сполуки, що вивчалися, за хімічною будовою були умовно розподілені на п'ять груп. В залежності від радикалу, що вони містять, сполукам були надані власні коди. У якості розчиннику в дослідженні було використано поліпропіленгліколь, вихідні розчини якого доводились до концентрації 1 мг/мл.

Вплив похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридинів на формування резистентності мікроорганізмів досліджували *in vitro* за методом пасажування мікроорганізмів на м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) з наростаючими концентраціями вивчаємих сполукою. Формування до вивчаємих сполук резистентних варіантів досліджували на тест-штамах *S. aureus* ATCC 25923 та *E. coli* ATCC 25922. Для дослідження було використано сполуки, які проявили у наших попередніх дослідженнях [5, 11] високу протимікробну активність щодо зазначених тест-штамів, а саме: сполуки 5(7) та 2(2) - для вивчення резистентності *S. aureus* ATCC 25923 та сполуки 1(1), 2(5) - для дослідження стійкості *E. coli* ATCC 25922. У якості препарату порівняння використовували антибіотик гентаміцин. Всього було виконано по тридцять пасажів мікроорганізмів на МПБ в присутності досліджуваних сполук. МПБ розливали по 2 мл у пробірки, в які додавали розчини сполук, що вивчалися, в поєднанні з препаратом контролю. Після цього додавали тест-штами мікроорганізмів в об'ємі 0,2 мл з посівною дозою 10⁹ колонієутворюю-

чих одиниць. Інкубували дослідні пробірки протягом 24 годин в термостаті при температурі 37 °С. Матеріалом для кожного наступного пасажу служила культура, що давала ріст на середовищі, в якому містилась найбільша кількість препарату. Культури мікроорганізмів виділяли з однієї мікробної клітини, що утворювала колонію на твердому поживному середовищі. У ході дослідження після кожних п'яти пасажів реєструвався ступінь зростання мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження формування резистентності *S. aureus* ATCC 25923 до сполук 3(20) та 2(19) було встановлено, що вона розвивається дуже повільно, але неравномірно. Якщо після п'ятого пасажу вихідна МІК не зростала у жодної з двох досліджених сполук, то після десяти пасажів вихідна МІК у сполуки 3(20) продовжувала зберігатися на тому ж рівні, а у сполуки 2(19) вона зросла у два рази. Після п'ятнадцяти пасажів чутливість *S. aureus* ATCC 25923 до досліджуваних сполук знизилася у два рази і залишалась такою у сполуки 3(20), а у сполуки 2(19) після двадцяти пасажів чутливість знизилася у чотири рази. Після двадцяти п'яти пасажів у сполуки 3(20) було зареєстровано зростання МІК у чотири рази та після тридцяти пасажів подальшого зростання не спостерігалось. У сполуки 2(19) після двадцяти п'яти пасажів виявлено зростання МІК у порівнянні із вихідним рівнем у вісім разів, та після тридцяти пасажів вона залишалась на тому ж рівні. Вихідна МІК гентаміцину для штаму *S. aureus* ATCC 25923 становила 0,4 мкг/мл. Після п'ятого пасажу спостерігалось зростання МІК у два рази і до десятого пасажу МІК досягла 1,6 мкг/мл та перевищувала вихідний рівень у чотири рази. Після п'ятнадцятого пасажу МІК гентаміцину зросла у вісім разів, а після двадцятого - у шістнадцять та зберігалась на цьому рівні до двадцяти п'ятого пасажу. На момент закінчення експерименту МІК препарату порівняння становила 12,8 мкг/мл, що перевищувало вихідну концентрацію у тридцять два рази.

Таким чином, після тридцяти пасажів чутливість *S. aureus* ATCC 25923 до відібраних сполук 3(30) та 2(19) зменшилася відповідно у чотири та вісім разів, що свідчить про повільне формування стійкості *S. aureus* ATCC 25923 до вивчаємих похідних у порівнянні з гентаміцином.

Аналогічною була і швидкість зростання стійкості *E. coli* ATCC 25922 до відібраних для дослідження сполук 1(1) та 2(28). Так, після п'ятого пасажу у жодної сполуки вихідна МІК не зростала. Після десятого пасажу МІК сполуки 2(28) продовжувала залишатись на вихідному рівні, а у сполуки 1(1) зросла у два рази. Після п'ятнадцяти пасажів МІК у обох сполук перевищувала вихідні рівні у два рази, а до двадцятого пасажу МІК сполуки 2(28) зберігалась такою ж, а у сполуки 1(1) - стала перевищувати вихідний рівень у

чотири рази. По завершенню експерименту у сполуки 2(28) МІК надалі не змінювалась, а у сполуки 1(1) після тридцяти пасажів вона зросла у вісім разів. Таким чином, після тридцяти пасажів чутливість *E. coli* ATCC 25922 до похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридину, так саме, як і *S. aureus* ATCC 25923, зменшувалась у чотири – вісім разів.

ВИСНОВКИ

Таким чином, при багаторазових пересівах штамів грамположитивних, грамнегативних мікроорганізмів на середовищах, що містили зростаючі концентрації вивчаємих похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридину, було встановлено повільне формування резистентності до вивчаємих тест-штамів мікроорганізмів, а саме *S. aureus* ATCC 25923 і *E. coli* ATCC 25922.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Повільне формування резистентності грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів до похідних 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридину доводить актуальність та перспективність їх подальших досліджень з метою створення на їх основі нових вітчизняних високоефективних протимікробних засобів для профілактики і лікування інфекційних ускладнень в акушерстві та гінекології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрамченко, В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии [Текст] / В.В. Абрамченко, М.А. Башмакова, В.В. Корхов. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 215 с.
2. Березняков, И.Г. Резистентность к антимикробным препаратам: механизмы возникновения и клиническое значение [Текст] / И.Г. Березняков; Харьковская медицинская академия последипломного образования. – Х., 2006. – 72 с.
3. Вікторов, О.П. антибіотики: проблеми безпеки при медичному застосуванні [Текст] / О.П. Вікторов // Управління закладом охорони здоров'я. – 2008. – 736 с.
4. Гойда, Н.Г. Репродуктивне здоров'я (ситуаційний аналіз) [Текст] / Н.Г. Гойда, Н.Я. Жилка // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2003. – Т. 8., № 2. – С. 3-12.
5. Євсюкова, В.Ю. Перспективи розробки лікарських засобів на основі конденсованих гетероциклічних сполук для застосування в акушерстві та гінекології [Текст] / В.Ю. Євсюкова, І.Д. Андреева, О.М. Щербак, Т.О. Волков // Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохранения: Труды Крымского госуд. мед. универс. им. С.И. Георгиевского. – Симферополь: Издат. центр КГМУ, 2009. – Т. 145, Ч. III. – С. 75-76.
6. Лебедюк, В.В. Комплексная программа профилактики гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения [Текст] / В.В. Лебедюк, Л.Г. Захарченко, Л.Г. Боровкова // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2004. – С. 236-239.
7. Серов, В.Н. Акушерский сепсис – диагностика и терапия [Текст] / В.Н. Серов // 2-й Российский форум «Мать и дитя». – М., 2002. – С. 130-131.
8. Страчунский, Л.С. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России [Текст] / Л.С. Страчунский, Т.М. Богоднович, С.Н. Козлов, ред. Практическое руководство по антиинфекционный химиотерапии. – М.: Боргес, 2002. – С. 32-39.
9. Шунько, Є.Є. Епідеміологія нозокоміальних інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії та патології новонароджених [Текст] / Є.Є. Шунько, Ю.Ю. Краснова // Перинатологія та педіатрія. – 2005. – № 3-4. – С. 11-17.
10. Auriti, C. Risk factors for nosocomial infections in a neonatal intensive care unit [Текст] / C. Auriti, A. Macclini, Di Liso G. et al. // J. Hosp. Infect. – 2003. – № 53. – С. 25-30.
11. Evsukova, V.Y. Antimicrobial activity of synthetic derivatives of condensed heterocyclic compounds with pyridine fragment [Text] / V.Y. Evsukova, I.D. Andreieva, V.V. Kazmirchuk et al. // Annals of Mechnikov Institute. – 2009. – № 1. – P. 14-16.
12. Roberts, R. B. Antimicrobial therapy. Антимікробна терапія (Рекомендації, 2008 г.) Часть I [Text] / R. B. Roberts, V. J. Hartman, пер. Л. Бредневой // Клін. імунол. алергол. інфектол. – № 3 (14). – 2008. – С. 65-70.
13. Levy. S. B. The challenge of antibiotic resistance // Scientific American. – 1998. – V. 278. – P. 32-39.