

Винахід відноситься до медицини, а саме фармакології, і може бути використаний як бактерицидний і фунгіцидний засіб з імуностимулюючою дією в фармакотерапії захворювань, що проходять з імунодефіцитом.

Відоме застосування фенікаберану (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду) як спазмолітичного, коронаророзширюючого і бронхолітичного засобу, а також як засобу, що покращує мікроциркуляцію (1, 2).

Задачею винаходу являється застосування 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (фенікаберану) як антимікробного засобу з імуностимулюючою дією.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування відомого препарату 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (фенікаберану) за новим призначенням як антибактеріального і фунгіцидного засобу з імуностимулюючою дією для лікування гнійно-запальних процесів, викликаних мікроорганізмами, в тому числі й антибіотикостійкими штамми.

Запропонований засіб "Фенікаберан" (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид) має вигляд білого кристалічного порошку добре розчинного у воді. Форма випуску - таблетки по 20мг, та ампули по 2мл 0,25% розчину. Застосовується як спазмолітичний, коронаророзширювальний, бронхолітичний препарат, а також як засіб, що покращує гемомікроциркуляцію.

1. Антимікробна і фунгіцидна дія фенікаберану.

1.1. Антибактеріальну і фунгіцидну дію фенікаберану вивчали методом дворових серійних розведень в рідкому поживному середовищі по відношенню до еталонних штамів мікроорганізмів, а також в дослідках на моделях гнійно-запальних захворювань у лабораторних тварин. Для порівняння антимікробної активності фенікаберану було взято: бензилпеніцилін, ампіцилін, гентаміцин, цефазолін, нітрофунгін.

Як впливає з поданих в табл.1 даних, фенікаберан володіє широким спектром антимікробної дії, пригнічуючи ріст та розвиток кокової, паличкової, спорової та грибової мікрофлори в концентраціях 20 - 1250мкг/мл. Найбільш чутливі до нього стафілококи та деякі спороутворюючі культури *Bacillus subtilis*, МБцК і МБСК по відношенню до них склали відповідно 20 - 40 і 9,5 - 19мкг/мл. Помірно чутливі до препарату - кишкова паличка, клебсієли, а також *Candida albicans*. Слабо чутливі псевдомонади. За шириною спектра протимікробної дії фенікаберан перевищує всі взяті для порівняння антибіотики.

По величині протимікробної активності фенікаберан поступається перед бензилпеніциліном, ампіциліном, але перевищує карбеніцилін і його можна порівняти з гентаміцином, цефазоліном у відношенні *Staphylococcus aureus*. У відношенні грамнегативної паличкової мікрофлори препарат перевищує напівсинтетичні пеніциліни і його можна порівняти з цефазоліном, стрептоміцином і гентаміцином. По протигрибовій активності його можна порівняти з нітрофунгіном.

Таким чином, фенікаберан володіє широким спектром антимікробної дії та високою отупінню активності по відношенню до стафілококів, спороутворюючої і деяких штамів грамнегативної мікрофлори.

2. Хіміотерапевтична ефективність

фенікаберану на експериментальних моделях гнійно-запальних процесів.

2.1. Вплив фенікаберану на перебіг експериментальної пневмонії.

Лікувальні якості фенікаберану порівняно з стрептоміцином та сізаміцином досліджені в експерименті на щурах обох статей масою 200,0 - 250,0. Експериментальну пневмонію викликали шляхом інтратрахеального введення, добової культури *Klebsiella pneumoniae* №6 в дозі 6млрд. мікробних тіл. Лікування починали через 12 годин після інфікування. В дослідній групі тварини отримували фенікаберан з розрахунку 10мг/кг; контрольні тварини отримували стрептоміцин та сізоміцин відповідно в дозах 10000од/кг та 3мг/кг маси тіла. Лікувальні засоби вводили внутрішньом'язово в два прийоми. Доза фенікаберану склала біля 10% від ЛД<sub>50</sub>, яка являється умовно-терапевтичною. Для препаратів порівняння було взято середньотерапевтичні дози.

Ефективність лікування оцінювали по виживанню та сумарній продовжаності життя дослідних і контрольних тварин, виражених в щуроднях і процентному відношенню до максимально можливої тривалості життя для даного строку спостереження. Характеристика хіміотерапевтичної ефективності фенікаберану, стрептоміцину та сізоміцину відображена в табл.2.

Аналіз приведених в табл.2 даних показав, що по виразності хіміотерапевтичного ефекту при експериментальній клебсієльозній пневмонії у щурів фенікаберан можна порівняти з сізоміцином, крім того, його ефективність перевищує ефективність стрептоміцину.

2.2. Вплив фенікаберану на перебіг стафілококової септицемії.

Терапевтичну ефективність запропонованого засобу в даному дослідженні порівнювали з бензилпеніциліном. Стафілококову септицемію індукували у мишей вагою 18,0 - 21,0 шляхом внутрішньочеревного введення добової культури *Staphylococcus aureus* на агар-агарі, в дозі 2млрд. мікробних тіл. Лікування проводили через 22 години після зараження. Фенікаберан вводили піддослідним тваринам два рази на добу в дозі 5мг/кг, що складало близько 10% від дози ЛД<sub>50</sub>. Бензилпеніциліну натрійову сіль в дозі 25тис. од/кг, яку вводили в два прийоми. Ефективність лікування оцінювали як і в попередньому досліді. Одержані результати відображені в табл.3.

Аналіз приведених в табл.3 даних показує, що фенікаберан володіє високою хіміотерапевтичною активністю при стафілококовій септицемії у мишей, ступінь вираженості якої порівнювана з бензилпеніциліном.

3. Імунотропний ефект фенікаберану.

Імунотропні якості фенікаберану досліджені відповідно з методичними вказівками по експериментальному і клінічному випробуванню імуномодулюючої дії фармакологічних засобів, що не являються безпосередньо імуномодуляторами.

Імунотропну активність фенікаберану оцінювали по показникам напруженості клітинного і гуморального імунітету, а також неспецифічної резистентності. В дослідках використані миші лінії С5L, С57BL (100), безпородні щурі (40). Препарат вводили тваринам в дозі 5 - 10мг/кг внутрішньом'язово два рази на добу, порівнюючи з тімаліном.

Фенікаберан в дозах 5 - 10мг/кг маси при внутрішньом'язовому введенні імунованим еритроцитами барана мишам, згідно з тестом визначення числа антиімуноутворюючих клітин в

селезінці, активізував первинне антитілоутворення порівняно з контролем на 40,4 - 43,1% ( $p < 0,05$ ). Активізуючий вплив препарату на гуморальний імунітет підтвердився і в відношенні специфічного антитілоутворення у щурів, імунізованих бактеріальним антигеном. Так, на сьому добу після вакцинації клебсієльним антигеном титр антитіл у щурів незалежно від дози препарату визначався в розведенні 1 : 9. На 14 добу після вакцинації на фоні введення фенікаберану титр антитіл визначався в розведенні 1 : 12. У контрольних тварин в ці строки спостереження титр антитіл був меншим і складав відповідно 1 : 5,1 : 8.

Таким чином, фенікаберан збільшував напруженість гуморального імунітету, що знайшло своє відображення в збільшенні специфічного і неспецифічного антитілоутворення.

Фенікаберан в досліджуваних дозах в меншій ступені змінював напруженість клітинного імунітету, що виражалось реакцією Гіперчутливості сповільненого типу (РГСт) і трансплантат проти хазяїна (РТпГ).

Так, маса лапки у дослідних мишей підвищувалась в залежності від дози фенікаберану на  $11,2 \pm 1,3\%$  і  $12,3 \pm 1,6\%$ , у контрольних тварин показник склав  $8,1 \pm 1,4\%$ . Досліджуваний препарат за своєю здатністю активувати Т-лімфоцити поступався перед тималіном, під дією якого індекс реакції складав  $13,7 \pm 1,5\%$ .

Та ж картина спостерігалась при аналізі РТпГ. Фенікаберан в досліджуваних дозах стимулював розвиток реакції. Більш виражений вплив на Т-лімфоцити препарат справляв в дозі 10мг/кг.

Вплив фенікаберану на деякі показники Т і В-клітинної активності приведені в табл.4.

При дослідженні впливу фенікаберану на деякі показники неспецифічної резистентності встановлено, що препарат підвищує їх активність (табл.5).

Як показано в таблиці, фенікаберан в дозі 5мг/кг достовірно підвищує активність лізоциму, В-лізінів і фагоцитозу та загальної реактивності організму. Препарат в дозі 10мг/кг в більшій ступені стимулює активність В-лізінів, та фагоцитоз. Фенікаберан в дозах, які використовуються (5 - 10мг/кг), перевищує тималін (1мг/кг) по здатності потенціювати В-лізини, фагоцитоз і ЗІРО. БАС під дією препаратів, що вивчались, суттєво не змінювалась, хоча і спостерігалась тенденція до її підвищення порівняно з контролем.

Таким чином, експериментальні дані показують, що фенікаберан в добових дозах 5 - 10мг/кг володіє імунотропною дією. Його дія спрямована на посилення переважно гуморального імунітету і в меншій мірі на клітинну ланку.

Фенікаберан активізує антитілоутворення, збільшуючи в селезінці число антитілоутворюючих клітин, секретуючих ІgМ, що являється ознакою напруженості антимікробного імунітету. Нарівні з цим препарат володіє здатністю підвищувати активність неспецифічних факторів захисту як гуморальних (лізоцим, БАС, В-лізини), так і клітинних (фагоцитоз).

Резюме. Таким чином, результати проведених досліджень вказують на те, що фенікаберану притаманні антибактеріальні, фунгіцидні та імуностимулюючі якості. Препарат володіє широким спектром протимікробної дії і здатністю стимулювати гуморальний імунітет, а також підвищувати неспецифічну резистентність організму. Сукупність виявлених ефектів забезпечує виражену активність препарату при

експериментальних гнійно-запальних процесах.

Заявлене технічне рішення відповідає критерію "Новизна", оскільки вперше доведені раніше невідомі якості фенікаберану - антибактеріальні, фунгіцидні, імуностимулюючі.

Порівняльний аналіз з прототипом (бензилпеніцилін, ампіцилін, карбеніцилін, стрептоміцин, гентаміцин, цефазолін, сизоміцин) дозволяє встановити в заявленому лікувальному засобі наступні позитивні відмінності:

1. Фенікаберан володіє більш широким спектром дії і перевищує карбеніцилін, стрептоміцин, цефазолін і особливо бензилпеніцилін та ампіцилін.

2. На відміну від антибіотиків пеніцилінового, цефалоспоринового і аміноглікозидового ряду фенікаберан володіє фунгіцидною дією, яка порівнюється з специфічним протигрибковим препаратом - нітрофунгіном.

Протимікробна активність ф

Тест культура	Фені-каберан	Пе
Staphylococcus aureus 209-P	20/40	0,5
Escherichia coli ATCC 25992	78/156	
Pseudomonas aeruginosa	612,5/1250	
Bacillus subtilis	9,5/19	
Klebsiella pneumoniae	78/156	
Candida albicans	31,25/125	

Порівняльна хімотерапевтична активність фенікаберану при гострій стафілококовій септицемі

Препарат	Кількість тварин	Вживання	
		абс.	%
Фенікаберан	20	19	95
Бензилпеніцилін	20	18	90
Фіз.розчин	20	0	0

Примітка. В чисельнику – число щуро-днів в даній групі, в знаменнику – можливе число щуро-днів при нагляді на протязі 10 діб.

Вплив фенікаберану на деякі показники Т- і В-лімфоцитів

Тест культура	Стрептоміцин	Гент
Staphylococcus aureus 209-P	1,95/3,9	31,2
Escherichia coli ATCC 25992	15,6/15,6	12,5
Pseudomonas aeruginosa	125/250	31,2
Bacillus subtilis	62,5/62,5	62,5
Klebsiella pneumoniae	62,5/62,5	7,8
Candida albicans	1000*	100

Примітка: чисельник – МБСК; знаменник – кількість тварин.  
\* В означеній концентрації препарат не має ефекту.

Умови досліда	Кількість антитілоутворюючих клітин		РГСт 1 Р%	Р
	на 10 <sup>6</sup> спленоцитів	на селезінку 10 <sup>3</sup>		
Фенікаберан (5 мг/кг)	436,8 ± 51,7 p<0,05	57,4 ± 6,34 p<0,05	11,2 ± 1,3 p<0,05	2,87
Фенікаберан (10 мг/кг)	448,7 ± 47,4 p<0,05	59,7 ± 3,5 p<0,05	12,3 ± 1,6 p<0,05	2,94
Тималін (1 мг/кг)			13,7 ± 1,5 p 0,05	
Контроль (фіз. розчин)	271,6 ± 32,6	41,7 ± 5,2	8,1 ± 1,4	2,76

Примітка. p – дано в порівнянні з контролем.

Порівняльна хімотерапевтична активність фенікаберану та сизоміцину при гострій клінічній септицемі

Препарат	Кількість тварин	Вживання	
		абс.	%
Фенікаберан	20	20	100
Стрептоміцин	20	18	90
Сизоміцин	20	19	95
Фіз. розчин	20	8	40

Примітка. В чисельнику – число щуро-днів в даній групі, в знаменнику – можливе число щуро-днів при нагляді на протязі 10 діб.

Вплив фенікаберану на показники неспецифічної реактивності імунітету 7 діб після введення препарату

Умови досліду	Лізоцим, %	БАС, %	Бета-лізини
Фенікаберан (5 мг/кг)	23,4 ± 1,3*	97,3 ± 3,7*	51,2 ± 6,7
Фенікаберан (10 мг/кг)	20,5 ± 1,7*	98,4 ± 5,4*	55,3 ± 4,3
Тималін (1 мг/кг)	28,4 ± 3,1*	98,7 ± 4,3*	42,3 ± 2,7
Контроль (фіз. розчин)	18,7 ± 1,4	86,3 ± 3,4	29,6 ± 2,6

\* Ознака вірогідної різниці при p<0,05 порівняно з контролем.