

ХАРАКТЕРИСТИКА И ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Д.Б. Домбровский, Ю.Р. Пшиборовская, К.И. Яковец, В.В. Савин,
Ю.В. Олиник, В.В. Максимьюк*

Резюме. В результате проведенного обзора научных публикаций в данной работе изложены основные преимущества использования стволовых клеток, выделенных из кордовой крови, и пути их использования при лечении различных заболеваний.

Ключевые слова: кордовая кровь, стволовые клетки.

CHARACTERISTICS AND WAYS TO USE CORD BLOOD STEM CELLS (REVIEW)

*D.B. Dombrowski, Y.R. Pshyborovska, K.I. Yakovets, V.V. Savin,
Y.V. Olinyk, V.V. Maksymiuk*

Abstract. As a result of a review of scientific publications in this study the main advantages of stem cells isolated from cord blood are highlighted, as well as their use in treating various diseases.

Key words: cord blood, stem cells.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.П. Польовий

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 1 (69). – P. 151-155

Надійшла до редакції 19.12.2013 року

© Д.Б. Домбровский, Ю.Р. Пшиборовська, К.І. Яковець, В.В. Савін,
Ю.В. Оліник, В.В. Максим'юк, 2014

УДК 616.24-002.5-097-07-085.28

І.В. Єременчук

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Основна причина погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу (ТБ) полягає в зміні біологічних властивостей мікобактерій (МБТ) під впливом антимікобактеріальних препаратів (АМБП) із розвитком полі- та мультирезистентних штамів *M. tuberculosis*.

Ключові слова: мікобактерії туберкульозу, мультирезистентний туберкульоз легень, гетероциклічні сполуки, похідні імідазолу.

У листопаді 2012 року епідагляд ВООЗ констатував: серед усіх випадків ТБ у світі 3,7 % – це мультирезистентний туберкульоз (МРТБ); серед усіх випадків МРТБ 9,0 % – туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ); 60,0 % випадків МРТБ у світі встановлено в Бразилії, Китаї, Індії та Південній Африці [6, 12, 20]. За даними ВООЗ, в Україні МРТБ мають 16 % осіб, яким вперше встановили діагноз ТБ, та 44 % осіб із рецидивами захворювання [2].

За останніми епідеміологічними дослідженнями, які проводили ВООЗ та Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневиими захворюваннями (IUATLD), середній рівень медикаментозної резистентності МБТ до будь-якого з чотирьох протитуберкульозних препаратів I ряду становив 10,2 % (з коливаннями від 0,0 до 57,1 %), мультирезистентності МБТ – 1,0 % (з коливаннями 0,0-14,2 %) серед пацієнтів із новими випадками туберку-

льозу, які раніше не лікувались. В Україні щорічно виявляють більше 30 тис. хворих на ТБ та понад 6 тис. осіб помирає від цієї недуги. У 2012 році порівняно з 2011 роком захворюваність мала тенденцію до незначного зростання показника на 1,3 % (з 67,2 до 68,1 на 100 тис. населення). Високий рівень первинної мультирезистентності, який перевищував 6,5 %, зареєстрований у Казахстані, Росії (Томська область), Узбекистані, Естонії, Ізраїлі, Китаї (провінція Ляонінг та Хенан), Латвії, Литві, Україні (Донецька область) [2, 12, 18, 20].

Понад півстолітній досвід хіміотерапевтичного впровадження в клінічну медицину антибіотиків довів, що використання цих препаратів закономірно супроводжується прогресуючим зростанням побічних ефектів. При цьому особливе занепокоєння викликає розвиток резистентних збудників, що вказують на негативне відображення в ефективності здійсненого лікування.

Тому, розробка та вивчення ефективності впливу нових штучно синтезованих гетероциклічних сполук (на основі молекули ізоніазиду) на мікобактерії туберкульозу є досить актуальним.

Аналіз аспектів антибіотикорезистентності переконливо доводить, що в загальному висвітленні ця проблема пов'язана як з антиметаболічним механізмом дії препаратів, так і з суттєвими розбіжностями в абсолютних рівнях бактеріостатичної та бактерицидної здатності. У зв'язку з цим одним із перспективних напрямків в удосконаленні та розвитку антибіотикотерапії XXI сторіччя визнано послідовне замісне впровадження в клінічну медицину препаратів із вираженими антисептичними властивостями. До їх переваг відносять комплексні ефекти в притаманних механізмах дії на мікробну клітину, незалежність рівнів активності від показників лікарської стійкості збудників, переважна або вибіркова мікробцидна дія на мікробну клітину. Саме із цим пов'язані перспективи попередження і подолання антибіотикорезистентності до цього класу препаратів [1, 14, 16, 15].

Огляд джерел літератури показав, що історія хімії гетероциклічних сполук почалася ще в 1800-х роках [4, 17]. Після Другої світової війни відбулося значне зростання досліджень у цій галузі, оскільки гетероциклічні сполуки забезпечують високий ступінь структурного розмаїття, і була доведена їх економічна користь як терапевтичних агентів.

Гетероциклічні сполуки відіграють важливу роль у біологічних процесах. Вони широко представлені в природі, зокрема в нуклеїнових кислотах, рослинних алкалоїдах. Крім того, деякі вітаміни, білки, гормони містять ароматичні гетероциклічні системи. Тому гетероцикли мають величезний потенціал, як найбільш перспективні молекулярні структури для розробки нових лікарських препаратів і відіграють важливу роль у житті людини [5-7, 9].

Особливу увагу привертають сполуки, які містять імідазольний (імідазоліновий, імідазолідоновий) і бензімідазольний цикли, характеризуються широким спектром антибактеріальної активності, і їх значення в біохімічних процесах, які протікають в живих організмах, тяжко переоцінити. Фрагменти імідазолу і бензімідазолу входять до структури молекул алкалоїдів (кофеїн і пілокарпін), вітаміну В₁₂, коферментів, незамінних амінокислот (гістидин), попередників АТФ (рибоксин і фосфаден), транквілізаторів (мебикар), аналогів гормонів (мерказоліл), антиметаболітів (6-меркаптопурин) [10, 13, 16].

Американським Національним інститутом здоров'я (NIAID division), у рамках скринінгу ТААСФ програми боротьби з туберкульозом, проведений двосерійний синтез сполук 2-(5-нітро-2-фурил)- і 2-(1-метил-5-нітро-1Н-імідазол-2-іл)-5-пропілтіо-1,3,4-тіадіазоли, та 2-(5-нітро-2-фурил)- і 2-(1-метил-5-нітро-1Н-імідазол-2-іл)-5-(нітробензил)тіо-1,3,4-тіадіазоли. Первинне

дослідження проведене з концентрацією 6,25 мкг/мл⁽⁻¹⁾. МБТ (H37Rv) культивували в середовищі 12В ВАСТЕС, з використанням мікропланшетів Alamar Blue аналізу (МABA). МІК була визначена для сполук, які показали > 90 % інгібування росту в первинному скринінгу. Різний ступінь протитуберкульозної активності (від 0-97 % інгібування росту) спостерігалось з алкілтіопохідних, а також похідні нітроімідазолу з пропілтіогрупою і похідні нітрофурану з пропаргілтіогрупою, були найбільш активними сполуками (МІК=3,13 і 1,56 мкг/мл відповідно). Серед нітробензилтіопохідних нітрофурану, всі орто-, мета-і пара-ізмери виявили високу протитуберкульозну активність (МІК=3,13 мкг/мл), у той час як відповідні аналоги нітроімідазолу були повністю неактивними (інгібування=0 %) [7].

Також зареєстровані дві серії 5-нітрофураніламідів із сильною протитуберкульозною дією. Крім того, РА-824 1 біциклічні нітроімідазоли спочатку досліджувалися як радіосенсибілізатори для використання в хіміотерапії раку, але встановлено, що вони мають активність проти культуральної реплікації МБТ [19].

Проведено синтез 7-хлор-3-(заміщених бензіденфеніл етиліден аміно)-2-фенілхіназолін-4(3Н)-онів і вивчення активності даних сполук на МБТ. Результати дослідження показали, що синтезована сполука була більш активною (МІК=0,78×10⁻³ мкм) порівняно з ізоніазидом (МІК=0,80×10⁻³ мкм). Крім того, синтезовані сполуки випробувані на їх антибактеріальну активність відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій. Результати порівняння антибактеріальної та антимікобактеріальної дії показали, що для отримання одночасного ефекту проти бактерій і мікобактерій більш ефективними є структурні комбінації [4, 9].

Kolavi G. і співавт. здійснили синтез та оцінили протитуберкульозну активність імідазо[2,1-b][1,3,4]-тіадіазол похідних. Синтез основного ядра імідазо[2,1-b][1,3,4]-тіадіазолу проводився шляхом конденсації 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу з α-бромоарилкетонном у безводному етанолі [5, 11].

Описана протитуберкульозна активність заміщених 1Н-імідазол-4-карбонових кислот і 3-(2-алкіл-1Н-імідазол-4-іл)-пропіонових кислот із чутливими та резистентними штамми МБТ (H37Rv). Найбільш ефективні аналоги, 2f (R=R(1)=c-C(5)H(9)) і 2h (R=R(1)=c-C(6)H(11)) дали > 90 % інгібування при концентраціях < 6,25 мкг/мл із резистентними штамми. При подальшій оцінці у відношенні резистентних штамів, і в аналогів 2f і 2h визначається МІК – 25,0 мкг/мл. Також значна протитуберкульозна активність описується в нових похідних-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти, що представлені як новий клас протитуберкульозних препаратів [13].

Протитуберкульозну активність по відношенню до штаму МБТ (H37Rv) виявила синтезована речовина алкіл α-[5-(5-нітро-2-тієніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]тіоефіри оцтової кислоти. Культивування проводилося в радіометричній системі

ВАСТЕС 460 і ВАСТЕС 12В середовищі. Метил-, пропіл-, бутіл- і бензиловий ефіри виявили більшу протитуберкульозну активність (МПК=0,39-0,78 мкг/мл), ніж етиловий аналог (МПК > 6,25 мкг/мл, % гальмування = 58). Найбільш активним із даної серії був *n*-пропіл- α -[5-(5-нітро-2-тієніл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо]ацетат у концентрації 0,39 мкг/мл [8].

У 2005 році описано протитуберкульозну активність нітрофураніл амідів. Сполуки цієї серії продемонстрували гарні терапевтичні індекси. Вони є перспективними нового класу нітроароматичних антибіотиків, які в даний час інтенсивно досліджуються як нові протитуберкульозні препарати. Важливо, що одна із сполук 5-нітрофуран-2-карбонової кислоти продемонструвала значну туберкульозну активність *in vivo*. Тим не менш, використання цих сполук перорально в умовах експерименту було проблематичним через їхню погану розчинність і, як наслідок, низьку біодоступність, яка перешкоджала визначенню активності деяких тестованих сполук. Такі проблеми і раніше траплялися в розробці інших синтетичних протимікробних препаратів і насамперед у розробці класу антибіотиків – фторохінолонів. Уведення піперазинового кільця в ядро хінолону першого покоління хінолонів, призводить до значного покращання проникнення у тканини, що реалізовано у представника другого покоління фторхінолонів – норфлоксацині. Ця стратегія також виявилася ефективною по відношенню до сильнодіючих протитуберкульозних препаратів, таких, як рифампіцин, який був розроблений на основі рифампіцину SV, формілюванням і введенням у бічний ланцюг піперазинілгідразину [8, 12].

У центрі молекулярного проектування (Washington University, St. Louis, Missouri, USA) випробували дію відомих протигрибкових, похідних піролу, на МБГ (CIP 103471). Більшість тестованих сполук були ефективними антимікобактеріальними агентами, МПК спостерігалася в діапазоні від 0,5 до 32 мкг/мл. Дослідження 3-D-QSAR довело, що хімічна структура похідних піролу зіставлена з інгібуючою активністю щодо мікобактерій туберкульозу. У зв'язку з відсутністю інформації про передбачувані рецептори, застосована класична кількісна структура-активність (QSAR) і порівняльний аналіз молекулярного поля (CoMFA). Поєднання CoMFA з класичними дескрипторами QSAR призвели до кращої гібридної 3-D-QSAR моделі, яка успішно пояснює структура-активність ($r^2 = 0,86$) з навчального набору. Також представлено порівняння між QSAR, CoMFA і змішаних QSAR-CoMFA моделей [3].

Продовжується розробка нових і потужних протитуберкульозних агентів, другої серії покоління нітрофураніл амідів, які синтезовані на основі сполук свинцю 3,4-диметоксибензиламід 5-нітрофуран-2-карбонової кислоти. Основною метою проекту було покращання розчинності і біодоступності серії шляхом заміни гідрофільно-

го циклу на бензил- або феніл- у кільці ядра. Це дослідження призвело до успішного відкриття нових сполук із підвищеною протитуберкульозною активністю і кращого розуміння необхідних фармакологічних властивостей для цього класу сполук [19].

У дослідженні QSAR (Foroumadi A. et al., Iran, 2007) представлено синтез нових протитуберкульозних агентів, як гібридних сполук, що містять 2-(нітроарил)-5-(нітробензилсульфініл і сульфоніл)-1, 3, 4-тіадіазол похідні. Протитуберкульозну активність штаму H37Rv (ATCC27294) проводили за допомогою ВАСТЕС 12В. МПК була визначена для сполук, які продемонстрували ≥ 90 % інгібування росту в первинному скринінгу. Дослідження QSAR виконано шляхом визначення відсотка інгібування відповідних сполук із використанням множинної лінійної регресії. Можливість прогнозування отриманої моделі була визначена перехресною перевіркою і можливістю кореляції. Кінцевий результат показав, що розрахована і передбачувана модель має протитуберкульозну активність ($R=0,87$ (крос-перевірки)). Результати біологічного аналізу показали, що активні сполуки нітроімідазолу і сульфоналу в МПК (6,25 мкг/мл) є антимікобактеріальними агентами. За результатами дослідження QSAR, можна дійти висновку, що розподіл електронної густини є одним із найбільш важливих факторів у визначенні активності цієї групи сполук [10].

Не зважаючи на значні успіхи, досягнуті в минулому столітті в боротьбі з туберкульозом, проблеми лікування даної соціальної хвороби дуже актуальні. Таким чином, синтез та дослідження дії гетероциклічних сполук (похідних імідазолу) на мікобактерії туберкульозу, зважаючи на їх високу протитуберкульозну активність, є досить важливим. Нові штучно синтезовані сполуки можуть бути прототипами для створення вискоелективних протитуберкульозних лікарських засобів і, зокрема, для лікування хіміорезистентних форм туберкульозу легень.

Література

1. Особенности антигенного состава измененных форм микобактерий туберкулеза / А.П. Лысенко, И.Н. Архипов, А.П. Лемшиш и [др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 1. – С. 54-58.
2. Фещенко Ю.І. Контроль за туберкульозом в Україні на сучасному етапі / Ю.І. Фещенко, С.О. Черенько // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 3. – С. 5-13.
3. Antimycobacterial pyrroles: synthesis, anti-Mycobacterium tuberculosis activity and QSAR studies / R. Ragno, G.R. Marshall, R. Di Santo [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2000 Jun. – Vol. 8 (6). – P. 1423-1432.
4. Collins L. Microplate alamar blue assay versus ВАСТЕС 460 system for high-throughput screening of compounds against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium. / L. Collins, S.G. Franzblau // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1997. – Vol. 41. – P. 1004-1009.
5. Drug-resistant tuberculosis: a disease of target populations in Houston, Texas / H.M. El Sahly [et al.] // J. Infect. – 2006. – Vol. 53, № 1. – P. 5-11.
6. Synthesis and antimycobacterial activity of some alkyl [5-(nitroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]propionates / A. Fo-

- roumadi, Z. Kargar, A. Sakhteman [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16. – P. 1164-1167.
7. Foroumadi A. Antituberculosis agents, I: Synthesis and antituberculosis activity of 2-aryl-1,3,4-thiadiazole derivatives / A. Foroumadi, M. Mirzaei, A. Shafiee // Pharmazie. – 2001. – Vol. 56. – P. 610-612.
 8. Foroumadi A. Antituberculosis agents VIII. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of alkyl alpha-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio]acetates / A. Foroumadi, Z. Kiani, F. Soltani // I. Farmco. – 2003. – Vol. 58. – P. 1073-1076.
 9. Synthesis, in vitro-antimycobacterial activity and cytotoxicity of some alkyl alpha-(5-aryl-1, 3, 4-thiadiazole-2-ylthio)acetates / A. Foroumadi, F. Soltani, H. Moallemzadeh-Haghighi [et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2005. – Vol. 338. – P. 112-116.
 10. Synthesis and evaluation of in vitro antituberculosis activity of 2-(5-nitro-2-furyl)- and 2-(1-methyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-1,3,4-thiadiazole derivatives / A. Foroumadi, F. Soltani, R. Jabini [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2004. – Vol. 27. – P. 502-506.
 11. Gadad A.K. Synthesis and anti-tubercular activity of a series of 2-sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted imidazo(2,1-b)-1,3,4-thiadiazole derivatives / A.K. Gadad, M.N. Noolvi, R.V. Karpoomath // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 12. – P. 5651-5659.
 12. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G.H. Guyatt [et al.] // BMJ. – 2008. – Vol. 336, № 7650. – P. 924-926.
 13. Gupta P. Ring-substituted imidazoles as a new class of anti-tuberculosis agents / P. Gupta, S. Hameed, R. Jain // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39. – P. 805-814.
 14. Hemateenajad B. Multiple Linear Regression and Principal Component Analysis-Based Prediction of the Anti-Tuberculosis Activity of Some 2-aryl-1,3,4-Thiadiazole Derivatives / B. Hemateenajad, R. Miri, M. Jafarpour // J. QSAR Comb. Sci. – 2006. – Vol. 1. – P. 56-66.
 15. Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of MDR TB: policy statement / Geneva, World Health Organization, 2008. – 102 p.
 16. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany / B. Eker [et al.] // Emer. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 14, № 11. – P. 1700-1706.
 17. Oxlade O. Evolution of the potential impact and cost-effectiveness of different strategy to detect drug-resistant tuberculosis / O. Oxalade, D. Falzon, D. Menzies // Eur. Respir. J. – 2011.
 18. Risk Factors and Mortality Associated with Default from Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment / M.F. Franke [et al.] // CID. – 2008. – Vol. 46. – P. 1844-1851.
 19. Tangallapally R. Synthesis and evaluation of cyclic secondary amine substituted phenyl and benzyl nitrofuranyl amides as novel antituberculosis agents / R. Tangallapally, R. Yendapally, R. Lee [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48. – P. 8261-8269.
 20. World Health Organization. The feasibility and efficiency of controlling MDR-TB using the DOTS-Plus strategy in the Russian Federation / Geneva, World Health Organization, 2005. – 375 p.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

И.В. Еременчук

Резюме. Основная причина ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу (ТБ) заключается в изменении биологических свойств микобактерий (МБТ) под влиянием противотуберкулезных препаратов (АМБП) с развитием поли- и мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis*.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, мультирезистентный туберкулез легких, гетероциклические соединения, производные имидазола.

PROSPECTS OF APPLICATION OF EXPERIMENTAL HETEROCYCLIC COMPOUNDS IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

I.V. Yeremenchuk

Abstract. The main reason for deterioration of the epidemiological situation with tuberculosis (TB) is the change in the biological properties of mycobacteria (MBT) under the influence of anti-TB drugs with the development of poly- and multiresistant strains of *M. tuberculosis*.

Key words: tuberculosis mycobacteria, multiresistant pulmonary tuberculosis, heterocyclic compounds, imidazole derivatives.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. В.О. Черноус

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 1 (69). – P. 155-158

Надійшла до редакції 10.12.2013 року