

Л. І. Петрух, М. М. Коваленко, О. І. Михалик, О. В. Павленко, О. П. Панич¹
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ КОНТРОЛЬНИЙ ІНСТИТУТ
ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ І КОРМОВИХ ДОБАВОК¹, ЛЬВІВ

ВЗАЄМОДІЯ ФЛУОРЕНІВ З ОСНОВНИМИ КОМПОНЕНТАМИ МОЛОКА

Досліджено *in vitro* взаємодію флуоренів з основними компонентами молока коров'ячого. Особливості впливу флуореніду та його метаболітів вивчено у системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9). Одержані дані важливі для пізнання лікувальної дії флуоренів, що перспективні як оригінальні субстанції для медицини і ветеринарії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: флуорени, флуоренізд, метаболіти флуореніду, основні компоненти молока коров'ячого.

ВСТУП. Флуорени проявляють у дослідах *in vitro* та *in vivo* різносторонні біологічні ефекти, які значно перевищують активність відомих лікарських засобів, вибраних як еталони порівняння [10].

До флуоренів належить відомий український препарат “Флуоренізд” (F1) протимікробної (протитуберкульозної, антихламідійної), імуномодуляційної та антиоксидної дії. Флуорени відкриті для наукової медицини й ветеринарії як новий клас протимікробних препаратів [1, 13].

Висока ефективність діючої речовини флуореніду при хламідіозі у великої рогатої худоби дозволяє замінити дорогі імпорتنі цефалоспоринони й тетрацикліни, антибіотики макроліди. На основі субстанції флуореніду створено антимікробний препарат “Хламідид” для лікування хламідіозу у великої рогатої худоби, який успішно застосовують в Україні з 1996 р. [2].

Для гуманної та ветеринарної медицини й фармації перспективна нова діюча речовина – натрійна сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду (F1-Na). Вона проявляє антимікробну дію, ефективна при лікуванні маститів у корів і безпечна для організму людини і тварин [12].

У науково-дослідній праці О. І. Михалик уперше йдеться про натрійну сіль як про перший можливий метаболіт флуореніду [8]. Одними з можливих метаболітів препарату є флуорен (дифеніленметан) і флуоренон-9 – ароматичний трициклічний кетон та ізоніазид (схема 1).

© Л. І. Петрух, М. М. Коваленко, О. І. Михалик, О. В. Павленко, О. П. Панич, 2012.

Встановлено, що флуоренон-9 ефективний щодо *Myc. tuberculosis hominis* типу H37Rv [7].

Флуорени малорозчинні у воді. Оптимальною для розчинення їх порошкових форм виявилась бінарна система розчинників (БСР), яка містить димексид і поліетиленгліколь-400 у співвідношенні 1:9. Ми дослідили, що розчини-комплекси [F1·ДМСО–ПЕГ-400] і [F1-Na·ДМСО–ПЕГ-400] мають антибактерійну дію. Вони ефективно діють на патогенні й умовно-патогенні грамполозитивні та грамнегативні тестштами і мікроорганізми, виділені з молока хворих тварин [9].

Основні компоненти молока – жири, білки, сухий знежирений молочний залишок (СЗМЗ) і густина, які стандартизовані в нормативних та законодавчих документах [11].

Метою даної роботи було дослідити *in vitro* вплив деяких флуоренів за нормальних умов на основні компоненти молока коров'ячого сирого.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Фармакотехнологічні методи досліджень молока коров'ячого сирого за допомогою аналізатора якості молока “Lactan 1-4 В” (свідоцтво про атестацію МВІ № 2420/230-00 від 21.08.2000). Методика визначення густини, масових часток жиру, білка, СЗМЗ і доданої води відповідає державному стандарту. Межа допустимої основної абсолютної похибки згідно з технічними характеристиками становить: для густини – 0,5 кг/м³; жиру – 0,1 %; білка – 0,15 %; СЗМЗ – 0,15 %; води доданої – 1 %; температури – 1 %. Зразки молока отримано з приватних господарств.

-0,24 і -0,13 % відповідно (табл. 1). Ця відмінність є характерною для речовин, здатних сповільнювати процес пероксидної оксидзації ліпідів. Імовірно, флуорен і флуоренізмід, віддаючи електрони і протони вільним радикалам, інактивують їх і цим протидіють розвитку реакцій оксидзації. Таким чином, ми отримали додаткові експериментальні дані, які підтверджують раніше опубліковані про антиоксидні властивості флуоренізму [5]. Флуорен (дифеніленметан) і флуоренізмід, сповільнюючи процес пероксидної оксидзації ліпідів, проявляють виражену тенденцію до утримання полікомпонентних модельних біосистем у первинному стані.

Вплив флуоренів, ізоніазиду та бінарної системи розчинників на вміст білка в молоці. Білки молока – казеїн (2,5 %), лактоальбуміни (0,4 %) й лактоглобуліни (0,1 %), ферменти, протеази і пептони відіграють основну роль у формуванні та підтриманні структури і функцій живих організмів [4, 6].

У досліджуваних зразках молока вміст білка становив у середньому 2,78 %. Бінарна система розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) в об'ємі 2,0 мл збільшувала вміст білка на 3,35 % (полікомпонентна модельна біосистема № 2).

Вміст білка в молоці під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) наведено в таблиці 2.

Ми вперше встановили, що флуоренон-9, FI-Na (МК-11), FI-Na (“Реактив”) у рівних дозах за нормальних умов збільшували вміст білка в молоці – на 3,83, 3,77, 3,92 % відповідно. Ці величини перевищували такі для [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) на 0,48, 0,42, 0,57 %.

За результатами експериментів, флуоренон-9, FI-Na (МК-11), FI-Na (“Реактив”) активно взаємодіяли за нормальних умов *in vitro* з білками подібно до антибіотиків пеніцилінового ряду і макролідів еритроміцину.

Ізоніазид також збільшував вміст білків на 3,49 % і перевищував на 0,14 % результати дії БСР на природну біосистему № 2.

Флуорен і флуоренізмід, розчинені в БСР, знижували вміст білка в молоці, відповідно, на -0,08 і -0,45 % порівняно з полікомпонентною модельною біосистемою № 2. Таким чином, флуорен (дифеніленметан) і флуоренізмід, подібно до антибіотиків аміноглікозидів, інгібували синтез молочного білка.

Вплив флуоренів, ізоніазиду та бінарної системи розчинників на вміст СЗМЗ. У сухому залишку молока коров'ячого містяться молочний цукор (4,0–5,5 %), жир (2,8–6,0 %), білкові сполуки (2,5–4,0 %), мінеральні речовини (0,6–0,8 %), цитратна кислота (0,1–0,2 %) та інші компоненти [3].

У досліджуваних зразках молока вміст СЗМЗ становив у середньому 8,51 %. Бінарна система розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) в об'ємі 2,0 мл збільшувала вміст СЗМЗ на 10,38 %.

Ізоніазид підвищував вміст СЗМЗ на 10,81 %, що на 0,43 % більше, ніж БСР.

Розчинені у БСР флуоренон-9, FI-Na (МК-11), FI-Na (“Реактив”) у рівних дозах за нормальних умов збільшували вміст СЗМЗ, відповідно, на 11,90, 11,67, 12,16 %, що перевищувало дію бінарної системи розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) на 1,52, 1,29, 1,78 %.

Флуорен і флуоренізмід, розчинені в БСР, знижували вміст СЗМЗ, порівняно з полікомпонентною модельною біосистемою № 2, на -0,49 і -1,41 % відповідно. Зміну вмісту СЗМЗ під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) подано в таблиці 3.

Вплив флуоренів, ізоніазиду та бінарної системи розчинників на густину молока. У досліджуваних зразках густина молока становила в середньому 1028,9 кг/м³.

Бінарна система розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9) в об'ємі 2,0 мл згущувала молоко на 37,10 кг/м³ (табл. 4).

Ізоніазид збільшував значення густини на 38,70 кг/м³, що перевищувало БСР на 1,6 кг/м³.

Таблиця 2 – Вміст білка в молоці під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)

Полікомпонентна модельна біосистема	Білок, %	A, %	B, %
Молоко	2,78		
Молоко+2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	6,13	3,35	
Молоко+0,1 г флуорену в 2,0 мл БСР	6,05	3,27	-0,08
Молоко+0,1 г FI в 2,0 мл БСР	5,68	2,90	-0,45
Молоко + 0,1 г ізоніазиду в 2,0 мл БСР	6,27	3,49	0,14
Молоко+0,1 г флуоренону-9 в 2,0 мл БСР	6,61	3,83	0,48
Молоко + 0,1 г FI-Na (МК-11) в 2,0 мл БСР	6,55	3,77	0,42
Молоко + 0,1 г FI-Na (“Реактив”) в 2,0 мл БСР	6,70	3,92	0,57

Примітка. Наведено середні дані з п'яти визначень кожної з полікомпонентних модельних біосистем; A – різниця, % [модельна біосистема мінус молоко]; B – різниця, % [полікомпонентна модельна біосистема мінус 3,35].

Таблиця 3 – Вміст СЗМЗ під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)

Полікомпонентна модельна біосистема	СЗМЗ, %	А, %	В, %
Молоко	8,51		
Молоко+2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	18,89	10,38	
Молоко+0,1 г флуорену в 2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400]	18,40	9,89	-0,49
Молоко+0,1 г FI в 2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	17,48	8,97	-1,41
Молоко+0,1 г ізоніазиду в 2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400]	19,32	10,81	0,43
Молоко+0,1 г флуоренону-9 в 2,0 мл БСР	20,41	11,90	1,52
Молоко+0,1 г FI-Na (МК-11) в 2,0 мл БСР	20,18	11,67	1,29
Молоко+0,1 г FI-Na (“Реактив”) в 2,0 мл БСР	20,67	12,16	1,78

Примітка. Наведено середні дані з п'яти визначень кожної з полікомпонентних модельних біосистем; А – різниця, % [модельна біосистема мінус молоко]; В – різниця, % [полікомпонентна модельна біосистема мінус 10,38].

Таблиця 4 – Зміна густини молока під дією флуоренів та ізоніазиду в бінарній системі розчинників [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)

Полікомпонентна модельна біосистема	Густина, кг/м ³	А, %	В, %
Молоко	1028,90		
Молоко+2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	1066,00	37,10	
Молоко+0,1 г флуорену в 2,0 мл БСР	1064,43	35,53	-1,57
Молоко+0,1 г FI в 2,0 мл [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9)	1060,90	32,00	-5,10
Молоко+0,1 г ізоніазиду в 2,0 мл БСР	1067,60	38,70	1,60
Молоко+0,1 г флуоренону-9 в 2,0 мл БСР	1071,30	42,40	5,30
Молоко+0,1 г FI-Na (МК-11) в 2,0 мл БСР	1070,50	41,60	4,50
Молоко+0,1 г FI-Na (“Реактив”) в 2,0 мл БСР	1072,30	43,40	6,30

Примітка. Наведено середні дані з п'яти визначень кожної з полікомпонентних модельних біосистем; А – різниця, % [модельна біосистема мінус молоко]; В – різниця, % [полікомпонентна модельна біосистема мінус 37,10].

Розчинені у БСР флуоренон-9, FI-Na (МК-11), FI-Na (“Реактив”) у рівних дозах за нормальних умов згущували молоко, відповідно, на 42,40, 41,60, 43,40 кг/м³, більше, ніж комплекс [ДМСО–ПЕГ-400] (1:9).

Флуорен і флуоренізд, розчинені в бінарній системі розчинників, порівняно з полікомпонентною модельною біосистемою № 2, знижували густина молока, відповідно, на -1,57 і -5,1 кг/м³ (табл. 4).

Вплив флуоренів, ізоніазиду та бінарної системи розчинників на вміст води, доданої до молока. Для вивчення дії бінарної системи розчинників готували модельні суміші (20,0 мл молока сирого+5 мл води дестильованої) з вмістом 14,9 %.

Бінарна система розчинників включає апротонний диполярний диметилсульфоксид і гідрофільний неводний поліетиленгліколь-400. Встановлено, що 1,0 мл (ДМСО:ПЕГ-400) (1:9) зв'язує 14,9 % води, доданої до молока. Вплив флуоренів та ізоніазиду на вміст води, доданої до молока, нівелюється бінарною системою розчинників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальність створення і впровадження у промислове виробництво нових лікарських засобів :

Особливості впливу флуоренів, зокрема флуоренізиду та його метаболітів, вивчено в системі розчинників [ДМСО–ПЕГ] (1:9). Одержані дані важливі для пізнання різносторонніх лікувальних ефектів флуоренізиду та нових флуоренів, що перспективні як оригінальні субстанції для медицини і ветеринарії.

ВИСНОВКИ. 1. Флуорени – флуоренізд та його метаболіти (флуорен, флуоренон-9, натрієва сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду (FI-Na) та ізоніазид) активно і специфічно взаємодіють за нормальних умов *in vitro* з основними компонентами молока коров'ячого.

2. Флуорен (дифеніленметан) і флуоренізд сповільнюють процес пероксидної оксидзації ліпідів, проявляють виражену тенденцію до утримання полікомпонентних модельних біосистем у первинному стані.

3. Флуорен (дифеніленметан) і флуоренізд є інгібіторами синтезу білка.

4. Флуоренон-9 і натрієва сіль N-(9-флуореніліден)-N'-ізонікотиногідрозиду (FI-Na) підвищують вміст масових часток жиру, білка і сухого залишку, згущують молоко.

збірник описів винаходів / за ред. Л. І. Петрух, В. М. Петрух – Львів, ЛьвЦНТЕІ, 2003. – 198 с.

2. Антибактерійні препарати для лікування і профілактики інфекційних хвороб у тварин / Л. І. Петрух, О. І. Михалик, О. В. Пронюк, М. М. Коваленко // Міжнародна наук. конф. "Актуальні проблеми розвитку тваринництва". – Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С. З. Гжицького. – Львів, 2003. – 5, № 3. – Ч. 1. – С. 110–117.

3. Бокун А. А. Физико-химические свойства и состав молока и крови коров красно-степной породы в норме и при маститах : дис. ... канд. биол. наук / Бокун А. А. – Львов, 1979.

4. Гонський Я. І. Біохімія людини : підручник / Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – 736 с.

5. Корда М. М. Вивчення антиоксидних властивостей флуорениду / М. М. Корда, Л. І. Петрух, І. В. Корда // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2000. – Вип. 5. – С. 502–505.

6. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / А. Ленинджер. – М. : Мир, 1974. – 958 с.

7. Маслова Л. И. Синтез и превращения производных флуорена, обладающих биологической активностью : дисс. ... д-ра фармац. наук / Маслова Л. И. – Львов, 1989. – 450 с.

8. Михалик О. І. Розробка, дослідження і стандартизація твердої лікарської форми флуорениду : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / О. І. Михалик. – Харків, 2003. – 19 с.

9. Панич О. П. Мікробіологічні дослідження нового фармакологічного засобу флупетид / О. П. Панич, Л. І. Петрух, О. І. Михалик // Науково-технічний бюлетень. – Львів, 2005. – Вип. 6. – № 3, 4. – С. 285–288.

10. Петрух Л. І. Флуоренид для ветеринарної практики / Л. І. Петрух // Міжнародна наук.-практ. конф. "Сучасні проблеми ветеринарної медицини, зооінженерії та технологій продуктів тваринництва" : зб. матер. – Львів, 1997. – С. 216–217.

11. Про якість та безпеку харчових продуктів та продовольчої сировини : Закон України № 2809-IV. – Київ, 06.09.2005.

12. Супозиторії хламідиду – ефективний препарат для лікування генітальних форм хламідіозу у корів / М. В. Косенко, Л. І. Петрух, І. К. Авдосьева [та ін.] // Науковий вісник Національного аграрного університету. – 2000. – № 22. – С. 35–36.

13. Флуорени – новий клас протимікробних препаратів : збірник МОЗ [І. Н. Безкопильний, О. А. Ткач, О. Ю. Андрейко та ін.]. – 2001.

Л. И. Петрух, М. Н. Коваленко, О. И. Мыхалык, А. В. Павленко, А. П. Паныч¹
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КОНТРОЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ И КОРМОВЫХ ДОБАВОК¹, ЛЬВОВ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЛУОРЕНОВ С ОСНОВНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ МОЛОКА

Резюме

Исследовано in vitro взаимодействие флуоренов с основными компонентами молока коровьего. Особенности влияния флуоренизида и его метаболитов изучено в системе растворителей [ДМСО–ПЕГ–400] (1:9). Полученные данные важны для изучения лечебного действия флуоренов, которые перспективны как оригинальные субстанции для медицины и ветеринарии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: флуорены, флуоренид, метаболиты флуоренизида, основные компоненты молока коровьего.

L. I. Petrukh, M. M. Kovalenko, O. I. Myhalyk, O. V. Pavlenko, O. P. Panych¹
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
STATE SCIENTIFIC-RESEARCH CONTROL INSTITUTE OF VETERINARY PREPARATIONS AND FODDER ADDITIVES¹, LVIV

INTERACTION OF FLUORENS AND BASIC MILK COMPONENTS

Summary

There was researched in vitro interaction of fluorens with basic milk components. Action of Flurenizyd and its metabolits was studied in system [DMSO–PEG–400] (1:9). The obtained data were important for study of treatment action of fluorens as original substances for medicine and veterinary.

KEY WORDS: fluorens, Flurenizyd, Flurenizyd metabolits, basic milk components.

Отримано 06.12.11

Адреса для листування: Л. І. Петрух, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Солодова, 10, Львів, 79010, Україна.