

УДК 579.61:57.085.23:612.

Е. Терентьева, мл. науч. сотр., С. Сасмаков, канд. хим. наук,  
Ш. Азимов, д-р биол. наук, проф., В. Виноградова, канд. хим. наук, Д. Абдурахманов, мл. науч. сотр.  
Институт химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан,  
З. Хашимова, д-р биол. наук  
Институт биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан,  
А. Саидов, мл. науч. сотр.  
Самаркандский государственный университет, Самарканд, Узбекистан

## ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ АЛКИЛТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

Изучена антибактериальная и противогрибковая активность алкилтетрагидроизохинолиновых производных в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибового штамма *Candida albicans*. Выявлено, что 1,11-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекан проявляет выраженные антибактериальные свойства в отношении всех штаммов микроорганизмов, а также сильную противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* с большей зоной ингибирования, чем у препарата сравнения. Концентрация  $IC_{50}$  данного соединения составляет  $2,1 \pm 0,1$  мкг/мл,  $LD_{50}$  –  $324,9 \pm 18,2$  мг/кг.

**Ключевые слова:** алкилтетрагидроизохинолины,  $IC_{50}$ ,  $LD_{50}$ , противомикробная активность, токсичность.

**Введение.** Одним из направлений преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов является поиск новых веществ с антимикробной активностью. Как правило, вещества, обладающие противомикробными свойствами, проявляют и цитотоксическую активность. К соединениям, среди которых ведется активный поиск фармакологически активных веществ, относятся и природные изохинолины, и их синтетические производные. Известно, что изохинолиновые алкалоиды занимают особое место среди природных соединений, что обусловлено их структурным многообразием, высокой физиологической активностью и широкими возможностями получения на их основе биологически активных веществ [1–6]. Тетрагидроизохинолины, молекулы которых имеют один или несколько реакционных центров, содержат в себе широкие синтетические возможности и поэтому с давних пор привлекают внимание специалистов в области органической химии [7, 8]. В связи с этим изыскание и создание новых эффективных лекарственных средств на основе изохинолинов и изучение структурно-функциональной взаимосвязи представляют весьма актуальной задачей.

В Институте Химии растительных веществ АН РУз осуществляется направленный синтез отдельных представителей различных групп тетрагидроизохинолинов и изучается их биологическая активность [9, 10].

Целью нашего исследования является определение токсичности алкилтетрагидроизохинолиновых производных, а также изучение противомикробной активности данных соединений в отношении грам+ и грам– бактерий и грибка.

**Материалы и методы.** 1-алкилтетрагидроизохинолины 1-6: 1-гексил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1), 1,4 бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) бутан (2), 1,8-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) октан (3), 1,11-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекан (4), 1,11-бис-(6,7-метилendioкси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекан (5), 1,3-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) бензол (6) были синтезированы под руководством Виноградовой В. И. по методам [11, 12]. ИК-спектры записывали на приборе "FTIR system 2000" (фирмы Perkin-Elmer) в таблетках с KBr; ЯМР  $^1H$ -спектры регистрировали на UNITY-400+Varian (400 МГц) (внутренний стандарт-ГМДС). Значения  $R_f$  определены на пластинках силикагеля LS 5/40. Температура плавления всех синтезированных веществ определена на микростолике "BOETIUS".

Для определения противомикробной активности в работе использовали модифицированный агар-

диффузионный метод [13] против следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (RKMUz-5), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27879), *Escherichia coli* (RKMUz-221) и грибовый штамм *Candida albicans* (RKMUz-247). Штаммы RKM Uz были получены из коллекции Института микробиологии АН РУз.

Суспензию бактериальных клеток подготавливали из суточной субкультуры соответствующего штамма в количестве  $1 \times 10^6$  колоний в 1 мл. Стерильный питательный агар (Immunpräparate, Berlin, D, 25 г агар/л, дистиллированная вода) инокулировали бактериальными клетками (200 мкл бактериальных клеток в 2 мл 0,9%-й NaCl суспензии и в 20 мл среды) и вносили в чашки Петри для получения твердой фазы. *Candida albicans* ( $1 \times 10^5$  КОЕ/мл) была инокулирована в стерильный Mueller-Hinton-агар (Becton Dickinson, Heidelberg) в соответствии с ГФ (XI выпуск) и DIN E 58940-3 для агар диск-диффузионных методов [14]. Исследования шести 1-алкилтетрагидроизохинолинов на данных культурах проводились впервые. Тестовые материалы в количестве 40 мкл (по 0,2 мг индивидуальных соединений) растворяли в ДМСО и наносили на стерильные бумажные диски (6 мм диаметр, Schleicher and Schuell, D, ref. no. 321860). Ампициллин, тетрациклин и нистатин в концентрации 200 мкг/диск были использованы как препараты сравнения. Контролем служил соответствующий растворитель. ДМСО испаряли в потоке воздуха при комнатной температуре. Диски были депонированы на поверхности инокулированных агаровых чашек и выдержаны 2 ч в холодильнике для предиффузии веществ в агаре. Чашки с бактериями инкубировали при 37 °C в течение 24 ч, с грибами – при 26 °C в течение 48 ч. Зона ингибирования (включая диаметр диска) была измерена и зарегистрирована после времени инкубации. Средние значения ингибирования вычисляли после 3-кратного повторения.

В работе нами изучена цитотоксическая активность 1,11-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекана на перевиваемой культуре аденокарциномы гортани (HEp-2; ATCC: CCL-23), определена доза  $IC_{50}$  (концентрация, при которой гибнет 50 % клеток *in vitro* методом MTT [15]). Для этого перевиваемую культуру клеток HEp-2 рассевали в 96-луночный планшет в количестве  $2 \times 10^4$  клеток в 1 мл среды RPMI-1640 с 10%-й сывороткой эмбриона телят, 2 мМ L-глутамин и 1%-м антибиотиком-антимикотиком (SigmaAldrich, США). Клетки выдерживали сутки в  $CO_2$ -инкубаторе при 37 °C, после чего вносили 1,11-бис-(6,7-метилendioкси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекан, растворенный в спирте, в количестве от 1 до 100 мкг и оставляли на 24 ч. Содержание спирта в исследуемых образцах, включая контрольные клетки, не

превышало 0,5–0,8 %. Жизнеспособность клеток определяли отношением живых клеток, подвергшихся воздействию тестируемого вещества, к количеству живых клеток в контроле. Измерения производили на спектрофотометре "EnSpire 2600" (PerkinElmer, США), при длине волны 620 нм.

Также нами изучена токсичность 1,11-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекана, определена доза LD<sub>50</sub> (доза, при которой гибнет 50 % животных *in vivo*) [16]. Эксперименты проводили на белых беспородных мышах разного пола массой 18–20 г. Животных делили на группы по 6 мышей в каждой. Соединение растворяли в 40%-м растворе спирта, а затем доводили до нужной концентрации физраствором и вводили подкожно в диапазоне доз от 5,0 до 450,0 мг/кг с равномерным заполнением этого диапазона. Наблюдения за животными вели в течение недели. Предельная относительная погрешность дозы воздействия составляла не более 5 %.

Все исследования выполняли трехкратно в трех повторях. Статистический анализ проводили при помощи программы "Origin 5". Результаты считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Использование в качестве исходного соединения доступного гомовератриламида дало возможность синтезировать бимолекулярные соединения 1,4-бис(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) алканы. Для синтеза це-

левых продуктов была использована следующая схема синтеза: получение амидов из гомовератриламида (1) и соответствующих кислот – а (7:0 гептановая кислота), b-f дикарбоновых кислот (адипиновая, себаценовая, брассиловая и изофталевая кислоты) с последующей циклизацией по Бишлеру – Напиральскому до 3,4-дигидроизохинолинов. Использование на первой стадии предварительно полученной соли соответствующей кислоты и амина 1, а не смеси веществ, позволило получить амиды А-Ф с высоким выходом, которые получались при нагревании соли до 178 °С в течение 2 ч. На второй стадии в качестве конденсирующего агента использовали POCl<sub>3</sub>. Восстановлением NaBH<sub>4</sub> 3,4-дигидроизохинолинов получены целевые изохинолины 1–6. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР- <sup>1</sup>H спектроскопии. Спектры ПМР соединений А-Ф содержат сигналы протонов всех структурных фрагментов. В ПМР спектрах 1–6 появился сигнал протона Н1 соответственно при 4.40, 3.82 – 3.98, 4.33, 3.78 и 5.68 м. д. Изофталевая кислота (е) давала амид F с 29%-м выходом. Более результативным методом оказалось взаимодействие амина 1 с хлорангидридом изофталевой кислоты, что позволило выделить данный амид с 82%-м выходом.

Из данных литературы известны тетрагидроизохинолиновые производные, проявляющие антибактериальную и противогрибковую активность [6, 17]. В нашем исследовании была изучена противомикробная активность алкилтетрагидроизохинолинов 1–6 (рис. 1, 2).

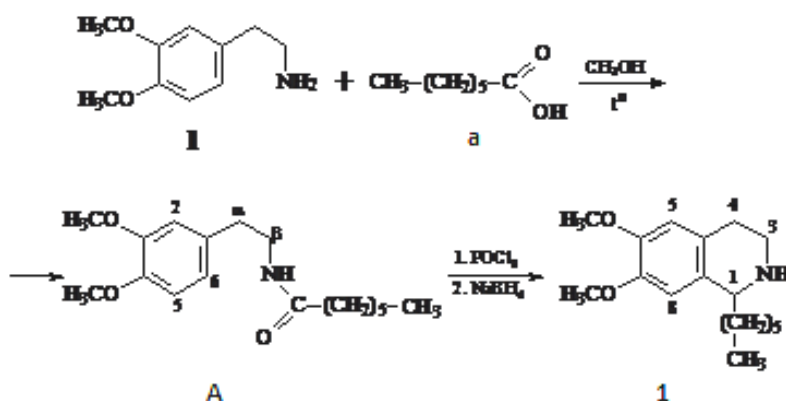


Рис. 1. Получение алкилтетрагидроизохинолина 1

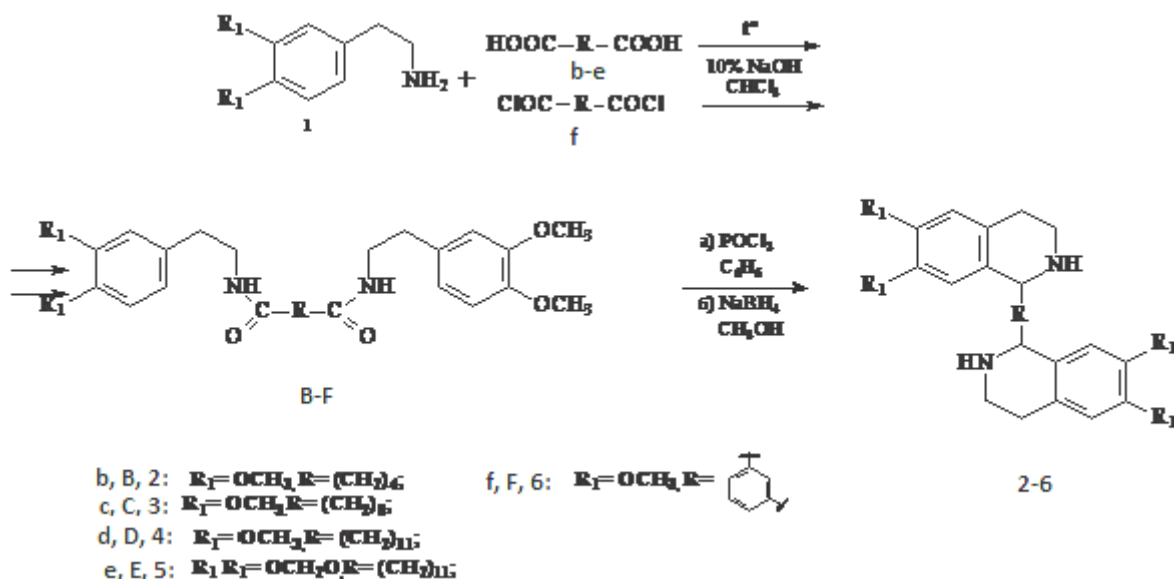


Рис. 2. Получение алкилтетрагидроизохинолинов 2–6

Среди представленных образцов наибольшую как антибактериальную, так и противогрибковую активность проявил образец 4 (табл.).

**Таблица.** Противомикробная активность алкилтетрагидроизохинолиновых производных (диаметр зоны ингибирования, мм),  $M \pm m$ ,  $n = 9$ ,  $p < 0,05$

|             | <i>Bacillus subtilis</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Candida albicans</i> |
|-------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1           | 8,1±0,1                  | 7,1±0,1                      | 0,0±0,0                       | 12,3±0,4                | 7,1±0,1                 |
| 2           | 0,0±0,0                  | 0,0±0,0                      | 0,0±0,0                       | 0,0±0,0                 | 0,0±0,0                 |
| 3           | 6,0±0,1                  | 0,0±0,0                      | 0,1±0,0                       | 0,0±0,0                 | 7,1±0,0                 |
| 4           | <b>24,1±0,5</b>          | 18,3±0,1                     | <b>25,0±0,3</b>               | 14,2±0,3                | <b>20,0±0,2</b>         |
| 5           | 19,3±0,2                 | 13,8±0,1                     | 13,3±0,4                      | 13,1±0,2                | 12,9±0,1                |
| 6           | 0,0±0,0                  | 0,0±0,0                      | 0,1±0,0                       | 0,0±0,0                 | 7,2±0,2                 |
| ДМСО        | 0,0±0,0                  | 0,0±0,0                      | 0,0±0,0                       | 0,0±0,0                 | 0,0±0,0                 |
| Ампициллин  | <b>28,9±0,5</b>          | <b>28,1±0,0</b>              | 0,0±0,0                       | <b>28,1±0,6</b>         | —                       |
| Тетрациклин | <b>34,1±1,0</b>          | <b>23,2±0,4</b>              | <b>26,1±0,5</b>               | <b>20,2±0,1</b>         | —                       |
| Нистатин    | —                        | —                            | —                             | —                       | <b>18,3±0,5</b>         |

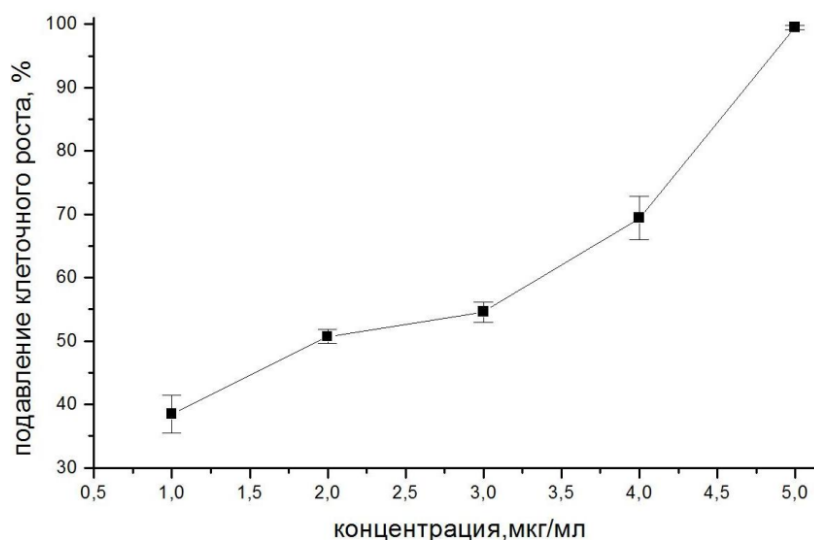
Так, 1,11-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекан проявил высокую противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* – зона ингибирования составила 20 мм, в то время как эталон сравнения нистатин в концентрации 200 мкг – лишь 18 мм. Диаметр зоны задержки роста бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, обработанных данным веществом, был сопоставим с таковым после воздействия тетрациклина.

Производное **5** (1,11-бис-(6,7-метилendioкси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекан) также проявило выраженную противомикробную активность: зона подавления *Bacillus subtilis* составила 19,3 мм. Зона подавления роста клеток при воздействии образцов **1**, **3**, **6** составила всего 6–7 мм, что оказалось в 5 раз слабее препаратов сравнения, а соединение **2** вовсе не проявляло противогрибковых и антимикробных свойств.

При изучении структуры соединений и их выявленной биологической активности замечено, что присутствие бензольного кольца между молекулами тетрагидроизохинолина влечет за собой слабую подавляющую активность соединения. Замена кольца на метиленовую группу приводит к неоднозначным результатам: при наличии 4–8 атомов С наблюдается потеря антибак-

териальных свойств вещества. Однако при удлинении углеродной цепи до 11 атомов наблюдается резкое усиление как противогрибковой, так и антибактериальной активности. Диметокси- и метилendioкси-группы в кольце А молекул тетрагидроизохинолина в данной концентрации являются функционально значимыми, поскольку различным образом влияют на процесс подавления клеточного роста, а замена второй молекулы алкилтетрагидроизохинолина на гексильный радикал (**1**) особо не усиливает противомикробные свойства вещества. Таким образом, необходим дальнейший синтез алкилтетрагидроизохинолиновых производных с увеличенной метиленовой цепью между молекулами.

Любое биологически активное вещество, независимо от будущих целей его применения, должно быть охарактеризовано с точки зрения его возможной токсичности. Ранее нами был проведен прескрининг ряда 1-алкилтетрагидроизохинолинов на различных типах клеток [18]. В связи с этим в данной работе нами изучена цитотоксическая активность 1,11-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекана на культуре аденокарциномы гортани, определена доза  $IC_{50}$  (рис. 3).



**Рис. 3.** Соотношение "доза-цитотоксичность" 1,11-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекана in vitro,  $M \pm m$ ,  $n = 9$ ,  $p < 0,05$

Для 1,11-бис-(6,7-метилendioкси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекана, как самого активного из ряда соединения, она составила 2,1±0,1 мкг/мл.

Далее мы начали поиск показателя  $LD_{50}$ . Дозозависимость соединения показана на рис. 4.

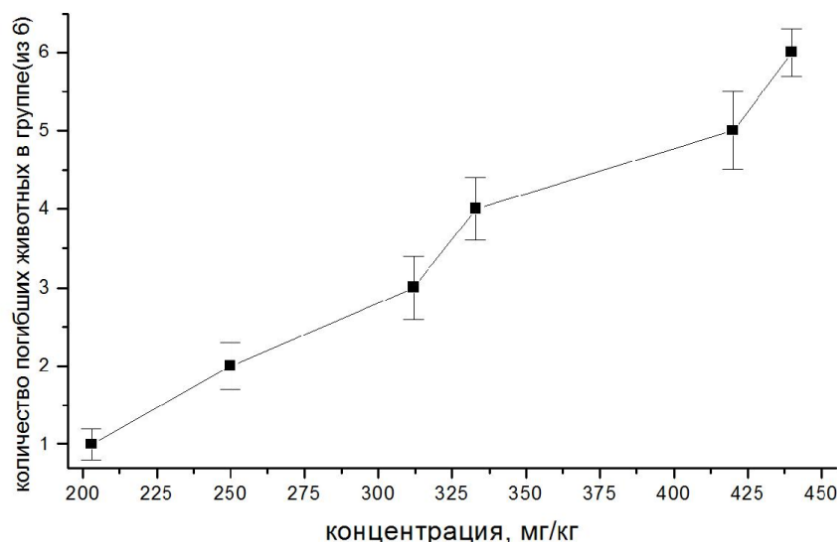


Рис. 4. Соотношение "доза-токсичность" 1,11-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекана in vivo,  $M \pm m, n = 9, p < 0,05$

Так, доза  $LD_{50}$  составила  $324,9 \pm 18,2$  мг/кг ( $268,6 \div 393,2$ ), что дает возможность для его дальнейшего изучения.

**Закключение.** Таким образом, нами показано, что 1,11-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил) ундекан обладает противомикробной и цитотоксической активностью, что позволяет в дальнейшем исследовать его более углубленно как перспективное соединение в качестве цитостатика и противомикробного средства.

**Источник финансирования исследований.** Работа выполнена при поддержке грантов ФА-Ф6-Т198 и ВА-ФА-Ф-6-009 Комитета по координации развития науки и технологий при Кабинете Министров Республики Узбекистан.

#### Список использованных источников:

- Investigating isoquinoline derivatives for inhibition of inhibitor of apoptosis proteins for ovarian cancer treatment / C. Chen, J. Wu, P. Zhu et al. // Drug Design, Development and Therapy. – 2017. – № 11. – P. 2697–2707.
- Uesawa Y. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis of tumor-specificity of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives / Y. Uesawa, K. Mohri, M. Kawase et al. // Anticancer Research. – 2011. – Vol. 31, № 12 – P. 4231–4238.
- Dembitsky V. M. Naturally occurring plant isoquinoline N-oxide alkaloids: Their pharmacological and SAR activities / V. M. Dembitsky, T. A. Glorizova, V. V. Porokov // Phytomedicine. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 183–202.
- Synthesis of tetrahydroisoquinoline derivatives that inhibit NO production in activated BV-2 microglial cells / J. W. Seo, E. Srisook, H. J. Son et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – № 43. – P. 1160–1170.
- Synthesis of C3/C1-Substituted Tetrahydroisoquinolines / M. Mihoubi, N. Micale, A. Scala et al. // Molecules. – 2015 – Vol. 20, № 8. – P. 14902–14914.
- Synthesis, physicochemical characterization, cytotoxicity, antimicrobial, anti-inflammatory and psychotropic activity of new N-[1,3-(benzo)thiazol-2-yl]-ω-[3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]alkanamides / A. Zablotskaya, I. Segal, A. Geronikaki et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – № 70. – P. 846–856.
- Synthesis and neurotoxicity of tetrahydroisoquinoline derivatives for studying Parkinson's disease / K. Abe, T. Saitoh, Y. Horiguchi et al. // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2005. – № 28. – P. 1355–1362.
- Bentley K. W. β-Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. Previous Review / K. W. Bentley // Natural Product Reports. – 2006. – № 23. – P. 444–463.
- Турсунходжаева Ф. М. 1-(4'-метоксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорид (1), проявляющий местноанестезирующее и анальгетическое действие: Патент Uz IAP 04590 / Ф. М. Турсунходжаева, Ш. Б. Рахимов, Ф. Н. Джахангиров et al. – 2012. – IAP 2010 0136.

10. Журакулов Ш. Н. Синтез 1-арилтетрагидроизохинолиновых алкалоидов и их аналогов / Ш. Н. Журакулов, В. И. Виноградова, М. Г. Левкович // Химия природных соединений. – 2013. – P. 65.

11. Саидов А. Ш. Синтез 1-алкилтетрагидроизохинолинов: короткое сообщение 1 / А. Ш. Саидов, М. Г. Левкович, В. И. Виноградова // Химия природных соединений. – 2013. – P. 771.

12. Синтез бис-тетрагидроизохинолинов на основе гомовератриламины и ряда двухосновных кислот: короткое сообщение 2 / А. Ш. Саидов, М. Алимova, М. Г. Левкович et al. // Химия природных соединений. – 2013. – P. 257.

13. Wayne P. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) performance standards for antimicrobial disk diffusion susceptibility tests 19th ed. approved standard / P. Wayne // CLSI document M100-S19. – 2009.

14. DIN, Deutsche Institution für Normung e.V., DIN Taschenbuch 222, Medizinische Mikrobiologie und Immunologie. – Beuth-Verlag – 2004. – Berlin.

15. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // Immunological Methods. – 1983. – № 65 – P. 55–63.

16. Криштопенко С. В. Токсикометрия эффективных доз / С. В. Криштопенко, М. С. Тихов. – Н. Новгород: Изд-во НГУ, 1997. – 156 с.

17. Novel isoquinoline derivatives as antimicrobial agents / A. Galán, L. Moreno, J. Párraga et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 21, № 11. – P. 3221–3230.

18. Изучение 1-замещенных тетрагидроизохинолинов на различных типах клеточных культур / Е. О. Терентьева, З. С. Хашимова, Н. Е. Цеомашко et al. // Узбекский биологический журнал. – 2016. – № 3 – С. 3–6.

#### References:

- Chen C., Wu J., Zhu P., Xu C., Yao L. Investigating isoquinoline derivatives for inhibition of inhibitor of apoptosis proteins for ovarian cancer treatment. Drug Des Devel Ther. 2017;11: 2697-2707
- Uesawa Y., Mohri K., Kawase M., Ishihara M., Sakagami H. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis of tumor-specificity of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. Anticancer Res. 2011;31(12): 4231-8.
- Dembitsky V., Glorizova T., Porokov V. Naturally occurring plant isoquinoline N-oxide alkaloids: Their pharmacological and SAR activities, Phytomedicine. 2015; 22 (1): 183-202.
- Seo J., Srisook E., Son H., Hwang O., Cha Y., et al. Synthesis of tetrahydroisoquinoline derivatives that inhibit NO production in activated BV-2 microglial cells. Eur. J. Med. Chem. 2008; 43:1160-70.
- Mihoubi M., Micale N., Scala A., Bouaziz A., et al. Synthesis of C3/C1-Substituted Tetrahydroisoquinolines. Molecules, 2015; 20(8): 14902-14.
- Zablotskaya A., Segal I., Geronikaki A., Eremkina T., Belyakov S., et al. Synthesis, physicochemical characterization, cytotoxicity, antimicrobial, anti-inflammatory and psychotropic activity of new N-[1,3-(benzo)thiazol-2-yl]-ω-[3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]alkanamides. Eur. J. Med. Chem. 2013;70: 846-56.
- Abe K., Saitoh T., Horiguchi Y., Utsunomiya I., Taguchi K. Synthesis and neurotoxicity of tetrahydroisoquinoline derivatives for studying Parkinson's disease. Biol. Pharm. Bull. 2005; 28: 1355-62.
- Bentley K. β-Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. Previous Review. Nat. Prod. Rep. 2006; 23: 444-63.
- Tursunhodzhaeva F., Rahimov Sh., Dzhahangirov FN, Vinogradova V., Rezhepov Z., Sagdullaev S. Patent № 04590: 1-(4'-metoksifenil)-2β-gidriksietil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroihoiinolin

gidrochlorid (1), proyavlyayuschiy mestnoanesteziruyushee i analgeticheskoe deystvie, 2012; IAP 2010 0136.

10. Zhurakulov S., Vinogradova V., Levkovich M. Sintez 1-ariltetragidrozohinolinovuh alkaloidov i ih analogov. Himiya prirodnuh soedineniy. 2013; 65.

11. Saidov A., Levkovich M., Vinogradova V. Sintez 1-alkiltetragidrozohinolinov. Himiya prirodnuh soedineniy. 2013; 771.

12. Saidov A., Alimova M., Levkovich M., Vinogradova V. Sintez bistetragidrozohinolinov na osnove gomoveratrilamina i ryada dvuhosnovnuh kislot. Himiya prirodnuh soedineniy. 2013; 257.

13. Wayne P. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) performance standards for antimicrobial disk diffusion susceptibility tests 19th ed. approved standard. CLSI document M100-S19 2009.

14. DIN, Deutsche Institution für Normung e.V., DIN Taschenbuch 222, Medizinische Mikrobiologie und Immunologie. Beuth-Verlag, Berlin. 2004

15. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Methods. 1983; 65: 55-63.

16. Krishtopenko S., Tihov M. Toksikometraya effektivnuh doz. Izdatelstvo: NGU. N. Novgorod. 1997; 156.

17. Galán A., Moreno L., Párraga J., Serrano Á., Sanz M., Cortes D., Cabedo N. Novel isoquinoline derivatives as antimicrobial agents. Bioorg. Med. Chem. 2013; 21(11): 3221-30.

18. Terenteva E., Hashimova Z., Ceomashko N., Tosheva N., Zhurakulov S., Saidov A., Vinogradova V., Azimova S. Izuchenie 1-zameschenuh tetragidrozohinolinov na razlichnuh tipah kletochnuh kultur. Uzbekskiy biologicheskii zhurnal. 2016; 3: 3-6.

Поступила в редколлегию 29.11.17

K. Терентева, мол. наук. співроб., С. Сасмаков, канд. хім. наук, Ш. Азімов, д-р біол. наук, проф., В. Виноградова, канд. хім. наук, Д. Абдурахманов, мол. наук. співроб. Інститут хімії рослинних речовин Академії наук Республіки Узбекистан, Ташкент, Узбекистан, З. Хашімова, д-р біол. наук Інститут біоорганічної хімії Академії наук Республіки Узбекистан, Ташкент, Узбекистан, А. Саїдов, мол. наук. співроб. Самаркандський державний університет, Самарканд, Узбекистан

### ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ТА ТОКСИЧНІСТЬ АЛКІЛТЕТРАГІДРОІЗОХІНОЛІНІВ

Вивчено антибактеріальну та протигрибкову активність алкілтетрагідроізохінолінових похідних щодо грампозитивних та грампегативних бактерій і грибового штаму *Candida albicans*. Установлено, що 1,11-Біс- (6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-1-іл) ундекан проявляє виражені антибактеріальні властивості відносно всіх штамів мікроорганізмів, а також сильну протигрибкову активність щодо *Candida albicans* із більшою зоною пригнічення, ніж у препарату порівняння. Концентрація ІС<sub>50</sub> даної сполуки становить 2,1 ± 0,1 мкг / мл, LD<sub>50</sub> – 324,9 ± 18,2 мг / кг.

Ключові слова: алкілтетрагідроізохіноліни, ІС<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub>, протимікробна активність, токсичність.

E. Terenteva, Young Scientist., S. Sasmakov, PhD, S. Azimov, DSc., Prof., V. Vinogradova, PhD, D. Abdurakhmanov, Young Scientist Institute of the Chemistry of Plant Substances, Uzbek Academy of Sciences, Tashkent, Uzbekistan, Z. Khashimova, DSc. Institute of the Bioorganic Chemistry, Uzbek Academy of Sciences, Tashkent, Uzbekistan, A. Saidov, Young Scientist Samarkand State University, Samarkand, Uzbekistan

### THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND TOXICITY OF ALKYLtetrahydroisoquinolines

The antibacterial and antifungal activity against gram-positive and gram-negative bacteria and *Candida albicans* fungal strain for alkyltetrahydroisoquinoline derivatives were evaluated. It was established, that 1,11-bis(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)undecan shows pronounced antibacterial properties against all the microorganism strains and strong antifungal activity against *Candida albicans* with greater inhibition area than the reference drug. IC<sub>50</sub> value of the compound is 2,1±0,1 µg/ml, LD<sub>50</sub> value is 324,9±18,2 mg/kg.

Key words: alkyltetrahydroisoquinolines, IC<sub>50</sub>, LD<sub>50</sub>, the antimicrobial activity, toxicity.

УДК:612.741:612.816

О. Колосова, мол. наук. співроб.

Національний університет фізичного виховання та спорту України, Київ, Україна

### МОДУЛЯЦІЯ Н-РЕФЛЕКСУ КАМБАЛОПОДІБНОГО М'ЯЗА ЛЮДИНИ, ПОВ'ЯЗАНА ЗІ СТОМЛЕННЯМ, ЗА УМОВ ГОМОСІНАПТИЧНОЇ ПОСТАКТИВАЦІЙНОЇ ДЕПРЕСІЇ ПРИ ПАРНІЙ СТИМУЛЯЦІЇ ВЕЛИКОГОМІЛКОВОГО НЕРВА

Досліджували вплив парної стимуляції великогомілкового нерва (*n. tibialis*) на амплітуду Н-рефлексу камбалоподібного м'яза (*m. soleus*) людини у стані спокою та його динаміку після довільного скорочення триголового м'яза литки, що викликає стомлення *m. soleus*. Використовували методику Н-рефлексометрії. Реєстрували Н-відповіді *m. soleus*, отримані на парну стимуляцію *n. tibialis* (тестові та кондиціоновані). Гомосинаптична постактиваційна депресія призводила до гальмування Н-рефлексу ще у стані спокою. Після періоду розвитку стомлюючого зусилля амплітуда як тестового, так і кондиціонованого Н-рефлексу знижувалася, а надалі поступово поверталася до початкового рівня. Пригнічення Н-рефлексу *m. soleus*, імовірно, відбувалося внаслідок активації аферентних волокон груп III і IV, викликаній метаболічними і механічними змінами у м'язі.

Ключові слова: Н-рефлекс, стомлення, гомосинаптична постактиваційна депресія.

**Вступ.** Під час стомлюючого фізичного навантаження неможливість підтримувати постійний рівень м'язового скорочення пов'язана із проявами центрального стомлення, а саме зміною рівня аферентної імпульсації від м'язових веретен, сухожильних органів, аферентів груп III і IV [7], а також зі зниженням необхідного рівня еферентної імпульсації, що генерується центральною нервовою системою (кортикальних моторних команд, які управляють довільною моторною активністю) [13]. Периферичне стомлення є наслідком процесів на клітинному рівні – у м'язових волокнах та нейром'язо-

вих синапсах [12]. Дослідження динаміки спинальних рефлексів при стомленні може допомогти розкрити механізми регуляції м'язової діяльності, визначити дію факторів, що можуть зумовлювати зниження частоти імпульсації або зменшення збудливості мотонейронів. У нашій роботі ми використовували електронейрографічний метод із визначенням Н-рефлексу – моносинаптичної рефлекторної відповіді, обумовленої активацією аферентних волокон Ia, які починаються від м'язових веретен і закінчуються безпосередньо на мотонейронах [1, 4]. Так, феномен гомосинаптичної постактиваційної