

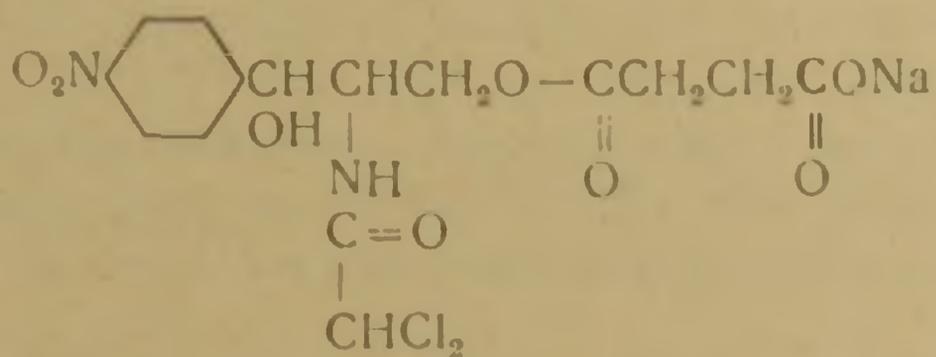
А. Л. МНДЖОЯН, Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ РАСТВОРИМОГО ПРОИЗВОДНОГО ЛЕВОМИЦЕТИНА-НАЛЕЦИНА

Ввиду плохой растворимости хлорамфеникол в основном применяется внутрь. Несмотря на то, что этот метод обычно считается наиболее целесообразным, в ряде случаев бывает необходимо вводить лекарственное средство парентерально. Такая необходимость часто возникает, например, в педиатрической практике, при коматозных состояниях, рвоте, при необходимости быстро создать в организме высокую концентрацию антибиотика. Введение хлорамфеникола парентерально дало бы возможность исключить наблюдаемые в ряде случаев побочные эффекты препарата, как-то: диспептические нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, стоматит и др.

Одним из производных хлорамфеникола, дающим возможность применять его парантерально, является натриевая соль гемисукцината. Это производное хлорамфеникола благодаря хорошей растворимости в воде, быстрой абсорбции из места парентерального введения, отсутствия местного раздражающего действия и легкого гидролиза в организме с освобождением хлорамфеникола, является ценным препаратом для парентерального применения [1, 2].

Отечественный препарат—натриевая соль гемисукцината левомицетина (налецин), был получен в Институте тонкой органической химии АН АрмССР О. Л. Мнджояном и Б. И. Штейман:



Этот препарат представляет собой белый кристаллический порошок, который содержит 72,58% левомицетина, хорошо растворяется в воде, $M = 445$, $[\alpha]_D = +17,5^\circ$.

В настоящей работе изучена острая токсичность налецина при различных путях введения и антибактериальное действие его *in vitro* по отношению к некоторым представителям кокковой и кишечнотифозной групп; приведены также предварительные данные о лечебном действии налецина *in vivo*. Действие препарата сравнивалось с левомицетином.

Токсичность налещина изучена на белых мышах, весом 18—21 г. Препарат вводился однократно *per os*, подкожно или внутривенно. При пероральном введении токсичность налещина сравнивалась с токсичностью левомицетина. Налещин вводился в дозах 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 г/кг. LD_{50} , высчитанное по методу суммации Беренса, был равен $15,7 \pm 0,32$ г/кг. Левомицетин был введен в тот же день в дозах 1, 2, 3, 4, 5, 6, г/кг. LD_{50} левомицетина в этом опыте составляло $4,25 \pm 0,24$ г/кг. Опыт был поставлен на 240 животных. Разница в токсичности препаратов статистически достоверна ($P < 0,001$).

Таким образом, налещин оказался приблизительно в 3 раза менее токсичен, чем левомицетин.

Для изучения токсичности препарата при подкожном введении использовались 102 мыши. Препарат вводился в дозах 2, 3, 4, 5, 6, 7, г/кг. LD_{50} , подсчитанный по Беренсу, равен $4,8 \pm 1,15$. Внутривенно препарат введен 36 мышам в дозах 2; 2,2; 2,4; 2,6; 2,8; 3 г/кг $LD_{50} = 2,3$ г/кг $\pm 0,2$. Токсичность препарата при внутривенном вливании зависит от скорости введения.

Антибактериальная активность определялась методом серийных разведений. В качестве питательной среды использован мясо-пептонный бульон. Учет результатов производился через 24 и 48 часов инкубации в термостате при 37° . Опыты производились с лабораторными и свежевыделенными штаммами. В табл. 1 приведены средние результаты трех-четырёх опытов. Налещин подавляет рост всех испытанных микробов в разведении от 10γ до 2,5 мг в мл. Из изученных нами одиннадцати дезинтерийных штаммов 7 были чувствительны к $10-40 \gamma$ /мл и 4 к $160-2560 \gamma$ /мл налещина; левомицетин подавлял рост этих чувствительных культур при концентрации $0,625-2,5 \gamma$ /мл, а устойчивых в концентрации $10-640 \gamma$ /мл. Чувствительность 4 штаммов стафилококка к налещину колебалась в пределах $80-160 \gamma$, а к левомицетину в пределах $2,5-10 \gamma$. Брюшнотифозная палочка оказалась чувствительной к 20γ /мл налещина и $0,6 \gamma$ /мл левомицетина. Налещин задерживал развитие двух штаммов кишечной палочки в концентрации 40γ /мл, а левомицетин $1,25-40 \gamma$ /мл.

Как видно из приведенных данных, налещин по сравнению с левомицетином, задерживает рост подопытных микроорганизмов в более высоких концентрациях. Разница в активности менее выражена у устойчивых штаммов.

Количество посевного материала не оказывает существенного влияния на активность как левомицетина, так и налещина (табл. 2).

Влияние человеческой сыворотки на активность налещина проверялось на восьми штаммах подопытных микроорганизмов. В присутствии 40% человеческой сыворотки активность препарата не снижалась (табл. 3). Наши опыты *in vitro* показали, что налещин является активным антибактериальным препаратом. Полученные данные о более слабой бактериостатической активности его *in vitro* по сравнению с левомицетином совпадают с литературными данными и могут быть объяснены тем, что

Таблица 1

Минимальные концентрации налецина и левомицетина в γ мл, задерживающие рост микроорганизмов

Микроорганизм	Налецин	Левомицетин
Стафилококк золотистый, штамм 209	80	5
Стафилококк золотистый, штамм 11	80	2,5
Стафилококк золотистый, штамм 12	160	10
Стафилококк белый, штамм 14	160	5
Кишечная палочка, штамм 0—55	40	1,25
Кишечная палочка, штамм 42	40	40
Брюшнотифозная палочка, штамм 319	20	0,625
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 644	20	1,25
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 361	10	0,625
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 508	2560	640
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 147	20	1,25
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 402	20	0,625
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 487	2560	640
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 87	40	2,5
Дизентерийная палочка Ньюкестл, штамм 71	2560	640
Дизентерийная палочка Зонне, штамм 336	40	5,2
Дизентерийная палочка Бойд-Новгородской, штамм 93	160	10
Дизентерийная палочка Бойд-Новгородской, штамм 410	20	0,625

Таблица 2

Минимальные концентрации налецина и левомицетина в γ мл, задерживающие рост микроорганизмов в зависимости от количества посевного материала

Микроорганизм	Количество посевного материала, добавленного к 1 мл питательной среды							
	1·10 ⁷	1·10 ⁵	1·10 ³	1·10 ¹	1·10 ⁷	1·10 ⁵	1·10 ³	1·10 ¹
	налецин				левомицетин			
Стафилококк золотистый, штамм 209	80	80	40	40	2,5	2,5	1,25	1,25
Стафилококк золотистый, штамм 11	80	40	40	40	2,5	2,5	1,25	1,25
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 644	20	40	20	20	1,25	1,25	1,25	0,625
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 402	40	20	20	20	0,625	0,625	0,625	0,625
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 508	2560	2560	1280	2560	320	160	80	80
Дизентерийная палочка Ньюкестл, штамм 71	2560	2560	2560	2560	160	160	40	80

гемисукцинат хлорамфеникола *in vitro* подвергается незначительному гидролизу [3].

Химиотерапевтическое действие налецина изучено на модели экспериментальной инфекции белых мышей, вызванной дизентерийными бактериями. Мыши, весом 18—19 г, заражались путем внутрибрюшинного введения микробной взвеси (из суточной культуры) в смеси с 0,4% агаром (0,2 мл взвеси + 0,8 мл агара). Химиотерапевтический препарат вводился однократно подкожно или через рот, непосредственно после заражения. Наблюдение за животными продолжалось в течение 5 суток

Таблица 3

Минимальная концентрация налещина в γ /мл, задерживающая рост микроорганизмов на средах без сыворотки и на средах с сывороткой

Микроорганизм	Не содержит сыворотки	Содержит 40% сыворотки
Стафилококк золотистый, штамм 209	80	80
Стафилококк золотистый, штамм 11	160	160
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 644	20	20
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 402	40	40
Дизентерийная палочка Ньюкестл, штамм 71	2560	2560
Кишечная палочка, штамм 0-55	40	40
Кишечная палочка, штамм 42	40	40
Брюшнотифозная палочка, штамм 319	40	20

после заражения. Критерием эффективности действия препарата служило количество оставшихся в живых мышей и сумма прожитых всеми мышами дней (мыше-дни).

Таблица 4

Химиотерапевтическое действие налещина при экспериментальной дизентерийной инфекции мышей

Заражение	Лечение	Доза препарата на мышью мг	Длительность опыта	Количество мышей в группе	Количество выживших мышей	Количество мыше-дней из 55 возможных	Длительность жизни отдельных мышей
Дизентерийная палочка Флекснера, штамм 508	Через рот	1,5	5	11	6	31	0 0 0 0 1 5 5 5 5 5 5
	Подкожно	1,5	5	11	6	38	0 1 1 2 4 5 5 5 5 5 5
	Через рот	3	5	11	11	55	5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 5
	Подкожно	3	5	11	9	46	0 1 5 5 5 5 5 5 5 5 5
	Нелеченные	—	5	11	2	18	0 0 0 0 0 1 1 2 4 5 5

Предварительные опыты показали (табл. 4), что налещин обладает активностью при дизентерийной септицемии белых мышей. В дозе 1,5 мг препарат повышает число выживших животных по сравнению с контрольной группой и увеличивает количество прожитых мышами дней; доза 3 мг оказывает явно лечебное действие.

В ы в о д ы

1. Налещин — хорошо растворимое производное левомицетина менее токсичное, чем левомицетин.
2. Налещин подавляет развитие испытанных микробов кокковой и кишечнотифозной групп в разведении от 10^7 до 2,5 мг в мл.
3. Налещин обладает выраженным химиотерапевтическим действием при лечении экспериментальной дизентерийной септицемии у мышей.

Ա. Լ. ՄԵԶՈՅԱՆ, ՅՈՒ. Զ. ՏԵՐ-ԶԱՔԱՐՅԱՆ

ԼԵՎՈՄԵՑԵՏԻՆԻ ԼՈՒՄԵԼԻ ԱՍԱՆՑՅԱԼԻ ՆԱԼԵՅԻՆԻ ԱՆՏԻԲԻՈՒԿՆԵՐԻԱԼ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ՏՈՔՍԻԿՈԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅԱՆ ՇՈՒՐՁԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Քլորամֆենիկոլն իր ղժվար լուծելիության պատճառով օգտագործվում է միայն per os: Օգտագործման այդ ձևը որոշ դեպքերում առաջ է քննում կողմնակի տհաճ երևույթներ (աղև-ստամոքսային ուղու դիսպեպսիկային խանգարումներ, ստամատիտներ և այլն), որոնցից խուսափելու համար անհրաժեշտ է պրեպարատը հիվանդի օրգանիզմը ներմուծել պարէնթերալ ճանապարհով:

Քլորամֆենիկոլի ածանցյալներից՝ հեմիսուկցինատի նատրիումական աղը, որպես լուծելի միացություն, կարող է օգտագործվել պարէնթերալ ձևով:

ՀԱՍՌ ԳԱ նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում ստացված է հայրենական պրեպարատ հեմիսուկցինատ — լեոմիցետինի նատրիումական աղ-նալեցինը:

Տվյալ աշխատության մեջ ուսումնասիրված է պրեպարատի սուր տոքսիկականությունը տարբեր ճանապարհներով: Ներմուծման դեպքում և նրա անտիբակտերյալ ազդեցությունը in vitro կոկկային և ադիքս-տիֆոզային խմբերի որոշ ներկայացուցիչների նկատմամբ: Բացի դրանից, բերված են նաև նախնական տվյալներ նալեցինի բուժիչ ազդեցության մասին՝ in vivo:

Պրեպարատի ազդեցությունը համեմատվում է լեոմիցետինի ակտիվության հետ:

Ստուգված տվյալները թույլ են տալիս անելու հետևյալ եզրակացությունները.

1. Նալեցինը՝ լեոմիցետինի լուծելի ածանցյալը, ավելի պակաս տոքսիկ է, քան լեոմիցետինը:
2. Նալեցինը կասեցնում է նշված միկրոբների աճը 10—2,50 γ /մլ կոնցենտրացիայի դեպքում:
3. Նալեցինն օժտված է արտահայտված քիմիոթերապևտիկ ազդեցությամբ, ձկների էքսպերիմենտալ դիզենտերիկ սեպտիցեմիայի բուժման ժամանակ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Anthony J., Glazko, Harry E., Carnes, Anna Kazenko, Loretta M. Wolf, Tom F. Reuthner, Antibiotics Annual, 1957—1958, 792—802.
2. Ross S., Pulg J. R., Zarembo E. A. Antibiotics annual, 1957—1958, 803—820.
3. L. Ch e c c a c c i. Minerva medica, 1958, XLIX, 87, 4043—4046.

