

Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ КОМПЛЕКСНЫХ СОЛЕЙ УРОТРОПИНА

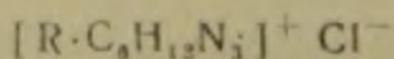
Известная антисептическая активность уротропина послужила основанием для синтеза и химиотерапевтического изучения некоторых комплексных солей этого препарата.

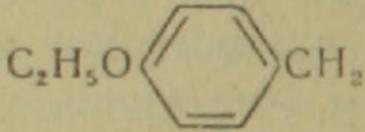
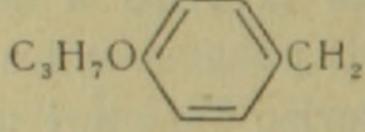
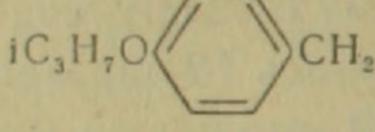
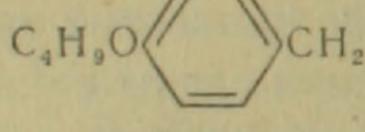
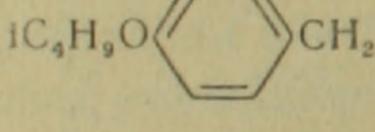
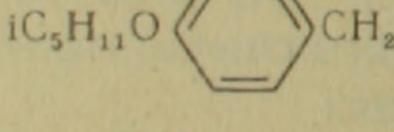
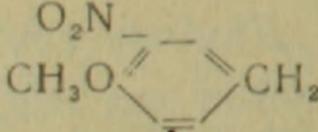
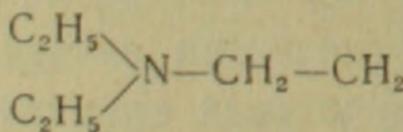
В настоящем сообщении приведены данные по испытанию девяти комплексных солей уротропина, синтезированных в Институте тонкой органической химии АН Арм.ССР О. Л. Мнджояном. Исследование действия препаратов на микроорганизмы проводилось *in vitro* и *in vivo*. *In vitro* соединения испытывались методом серийных разведений в отношении *Staphylococcus aureus* штамм 209, *B. dysenteriae Flexneri* штамм 644, *B. typhi abdominalis* штамм 319. К мясопептонному бульону, содержащему различные концентрации препарата, добавлялась 18-часовая агаровая культура испытуемого микроба из расчета 20 миллионов микробных тел на 1 мл среды. Опыт оценивался после 24- и 48-часовой инкубации при 37°C. Определялась интенсивность помутнения среды в опытной пробирке по сравнению с помутнением в контрольной пробирке, не содержащей препарата. При отсутствии роста в опытной пробирке делались высевы субкультуры для подтверждения бактерицидного действия. Определялись минимальные концентрации, оказывающие бактериостатическое и бактерицидное действие. Для сравнения испытано антимикробное действие уротропина в аналогичных условиях.

Полученные результаты приведены в табл. 1. Данные средние из 3—5 опытов. Как было видно из таблицы, вся группа исследованных нами соединений оказывает антимикробное действие в разведениях, значительно превышающих разведение уротропина; уротропин активен в разведениях 1 : 200—1 : 800, тогда как действие изучаемых соединений проявляется в разведениях 1 : 6400—1 : 25600.

Увеличение углеродных атомов в алкокси группе не ведет к четкому изменению активности препаратов. Разветвление цепи пропокси радикала привело к понижению активности: препарат № 3 задерживает рост дизентерийной палочки в разведении 1 : 25600, а препарат № 4 в разведении 1 : 6400. Разветвление бутокси радикала не изменило активности соединения (препараты № 5 и 6). Введение группы NO₂ (№ 8), входящей в состав многих бактерицидных и бактериостатических веществ, в опытах *in vitro* не привело к повышению активности. Препарат № 9 не содержит бензольного кольца. Замена бензокси радикала в этом препарате диэтиламиноэтилхлоридом несколько снизила активность препарата. При сравнении минимальных концентраций, активных по отношению

Таблица 1
Минимальные бактерицидные и бактериостатические концентрации препаратов



№ препарата	R	Staphylococcus aureus 209		B. dysenteriae Flexneri 644		B. typhi abdominalis 319	
		Бактерицидная	Бактериостатическая	Бактерицидная	Бактериостатическая	Бактерицидная	Бактериостатическая
1		1:3200	1:6400	1:6400	1:25600	1:6400	1:25600
2		1:3200	1:6400	1:6400	1:25600	1:6400	1:12800
3		1:3200	1:6400	1:6400	1:25600	1:6400	1:12800
4		1:800	1:3200	1:3200	1:6400	1:3200	1:6400
5		1:1600	1:6400	1:6400	1:25600	1:6400	1:12800
6		1:1600	1:6400	1:6400	1:25600	1:6400	1:12800
7		1:3200	1:6400	1:6400	1:25600	1:6400	1:25600
8		1:3200	1:6400	1:6400	1:25600	1:6400	1:25600
9		1:1600	1:3200	1:6400	1:12800	1:3200	1:12800
Уротропин		0	1:200	1:200	1:400	1:400	1:800

к испытанным микроорганизмам, оказалось, что золотистый стафилококк менее чувствителен к комплексным солям уротропина, чем брюшнотифозная и дизентерийная палочки.

Таким образом, в опытах *in vitro* испытанные нами препараты оказались значительно эффективнее уротропина, причем микробы кишечнотифозной группы более чувствительны к ним, чем золотистый стафилококк.

Далее, казалось интересным изучить комбинированное действие одного из исследованных препаратов с известными химиотерапевтическими средствами. Препарат № 8 испытан в парных комбинациях с синто-

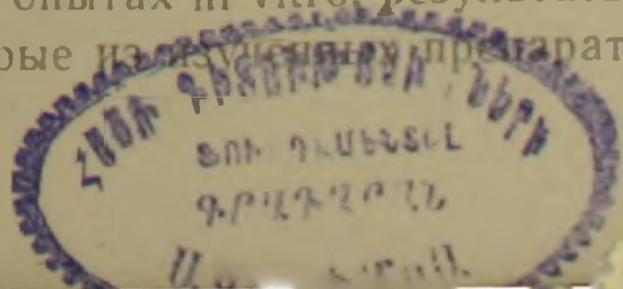
мицином и норсульфазолом *in vitro* методом серийных разведений. Минимальная бактериостатическая концентрация каждого препарата в отдельности и в комбинации с другим препаратом определялась оптически по интенсивности роста бактерий на жидкой среде по сравнению с контролем. Параллельно изучено комбинированное действие уротропина с синтомицином и норсульфазолом.

В результате опытов выяснилось, что препарат № 8 повышает активность синтомицина и норсульфазола. В табл. 2 в качестве примера представлены результаты опыта, демонстрирующие усиление антибактериального действия при комбинированном применении препаратов.

Примененные в отдельности, синтомицин в концентрациях 5 γ /мл, 2,5 γ /мл, 1 γ /мл, и 0,5 γ /мл и препарат № 8 в концентрации 62 γ /мл не оказывают влияния на рост золотистого стафилококка. Эти же препараты, примененные совместно в перечисленных концентрациях, после 24-часовой инкубации оказывают бактерицидное действие, которое сохраняется и через 48 ч. Препарат № 8 в концентрации 31 γ /мл сам по себе не влиял на рост брюшнотифозной и дизентерийной палочек, тогда как в комбинации с неактивными концентрациями синтомицина (2,5 γ /мл, 1 γ /мл и 0,5 γ /мл) подавляет рост бактерий. Эффективность этой комбинации сохраняется и через 48 ч. Комбинация препарата № 8 с норсульфазолом оказалась менее эффективной, однако и это сочетание обладает явно выраженным синергизмом действия.

Препараты №№ 2, 3, 8, 9 были изучены *in vivo*. Предварительно было определено, что однократное введение препаратов *per os* в дозе 40 мг на мышь (вес 17—19 г) хорошо переносится животными. Исследование этих препаратов в отделе фармакологии нашего института (данные Р. Р. Сафразбекян), показало, что эти же соединения, введенные внутривенно кошкам по 3 мг/кг, не оказывают значительного влияния на дыхание и кровяное давление.

Нами была проведена серия опытов на мышах, зараженных дизентерийными палочками. Для заражения применялись смывы суточных агаровых культур микробов, которые в смеси с 0,4% голодным агаром вводились внутрибрюшинно. Опыты проводились с двумя типичными дизентерийными штаммами Флекснера. Препараты вводились за несколько минут до заражения *per os*, однократно. Часть мышей оставлялась без лечения, другой части вводился заведомо активный препарат — норсульфазол. В аналогичных условиях испытывался и уротропин. Наблюдение проводилось в течение 5 дней. Нелеченные животные погибали в течение первых—вторых суток. При оценке результатов опыта учитывалось число мышей, оставшихся в живых. Полученные результаты приведены в табл. 3, из которой видно, что препараты №№ 2, 3 и 8 повышают выживаемость мышей, в то время как уротропин не оказывает никакого лечебного действия. Как и в опытах *in vitro*, результаты исследования *in vivo* показали, что некоторые из изученных препаратов значи-



Совместное действие синтомицина и препарата № 8 на бактерии Флекснера, брюшного тифа и золотистый стафилококк через 24 ч. инкубации

Синтомицин γ/мл Staphylococcus aureus 209						Синтомицин γ/мл B. typhi abdominalis 319						Синтомицин γ/мл B. dysenteriae Flexneri 644					
10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
5	++	++	+	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
2,5	++	++	++	0	0	2,5	++	0	0	0	0	2,5	++	++	++	0	0
1	++	++	++	0	0	1	++	++	0	0	0	1	++	++	++	+	0
0,5	++	++	++	0	0	0,5	++	++	+	0	0	0,5	++	++	++	+	0
0	++	++	++	++	++	0	++	++	++	0	0	0	++	++	++	++	0
	0	15	31	62	125		0	15	31	62	125		0	7,5	15	31	62
	препарат № 8 γ/мл						препарат № 8 γ/мл						препарат № 8 γ/мл				

0 — отсутствие роста, + слабый рост, ++ сплошной рост.
 +++

Активные и неактивные комбинации в таблице отделены друг от друга сплошной линией. Концентрации препаратов, обнаруживающие синергизм, находятся в части таблицы, ограниченной сплошной и прерывистой линиями. Контроль каждой концентрации препаратов отделен пунктирной линией.

Таблица 3

Лечебное действие препаратов в опытах на животных, зараженных дизентерийными палочками Флекснера

№ препара- та	Доза препа- рата на мышь в мг	Число мы- шей, взятых в опыт	Число выживших мышей		
			штамм 644		штамм 2
			200 млн м. т.	500 млн м. т.	300 млн. м. т.
2	15	20	12		
	40	10		4	5
3	15	20	9		
	40	10		0	7
8	15	25	13		
	40	10		4	7
9	15	10	3		
	20	15	3		
	25	5		0	
	40	10		6	4
Уротропин	20	15	2	0	0
Норсульфазол	20	20	15	7	7
Контроль	--	20	5	0	0

тельно активнее уротропина. Можно полагать, что изучение комплексных солей уротропина с различными активными группировками перспективно.

В ы в о д ы

1. Испытанные девять комплексных солей уротропина задерживают рост золотистого стафилококка, дизентерийной и брюшнотифозной палочек в разведениях 1 : 6400—1 : 25.600.

2. Комбинация препарата № 8 с норсульфазолом или синтомицином *in vitro* обладает выраженным синергизмом действия в отношении золотистого стафилококка, дизентерийной и брюшнотифозной палочек.

3. Препараты №№ 2, 3 и 8 повышают выживаемость мышей, зараженных дизентерийными палочками Флекснера.

4. Выявленная антибактериальная активность комплексных солей уротропина дает право надеяться, что вещества подобного строения могут оказаться активными химиотерапевтическими средствами.

ՅՈՒ. 9. ՏԵՐ-ՉԱՔԱՐՅԱՆ

ՈՒՐՈՏՐՈՊԻՆԻ ԿՈՄՊԼԵՔՍԱՅԻՆ ՈՐՈՇ ԱՂԵՐԻ ՀԱԿՍԹԱԿՏԵՐԻԱԿ
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

ի կ մ փ ո փ ո լ մ

In vitro ստուգված են ՀՍՍՌ ԳԱ Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում Հ. Լ. Մնջոյանի կողմից սինթեզված ուրոտրոպինի կոմպլեքսային 9 աղերի հակաբակտերիալ ազդեցությունը ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի, որովայնային տիֆի և դիզենտերիայի ցուպիկների հանդեպ: Ստացված պրեպարատներն օժտված են ավելի բարձր հակամիկրոբային հատկություններով, քան ուրոտրոպինը: Վերջինս ակտիվ է 1: 200—1: 800 նոսրացման դեպքում, այնինչ մեր ուսումնասիրած միացությունների ազդեցությունը հավասար է 1: 6400—1: 25600:

In vitro ստուգված է № 8 պրեպարատի կոմբինացիան սինտոմիցինի և նոքսուլֆազոլի հետ: Այս պրեպարատների համակցված օգտագործումը ուժեղացնում է նրանց հակաբակտերիալ ազդեցությունը:

№ № 2, 3 և 8 պրեպարատները որոշ չափով երկարացնում են դիզենտերիայով վարակված մկների կյանքի տևողությունը, այնինչ ուրոտրոպինը մկների վրա բուժիչ ազդեցություն չի գործում:

Մեր տվյալները մեզ հիմք են տալիս հանգելու այն եզրակացությանը, որ ուրոտրոպինի կոմպլեքսային աղերը զանազան ակտիվ խմբավորումների հետ կարող են հետաքրքրություն ներկայացնել որպես ակտիվ հակաբակտերիալ միացություններ: