

Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКИЛМЕРКАПТОГЕМИ- СУКЦИНАТОВ ЛЕВОМИЦЕТИНА

(новые растворимые производные левомицетина)

Настоящая работа является продолжением ранее проведенных исследований по изучению растворимого производного левомицетина-налецина, рекомендованного для клинического испытания [1—3].

С целью получения новых растворимых производных левомицетина в секторе гетероциклических соединений Института тонкой органической химии АН АрмССР под руководством А. Л. Мнджояна М. Г. Цынкер синтезировала натриевые соли метил (1), этил (2), пропил (3), изопропил (4), бутил (5), изобутил (6), амил (7), изоамил (8), бензил (9), меркаптогемисукцината левомицетина и малеинат левомицетина (10). Полученные соединения представляют собой белый порошок, хорошо растворимый в воде.

Антибактериальное действие натриевых солей алкилмеркаптогемисукцинатов левомицетина изучалось на жидких питательных средах методом серийных разведений. Активность по отношению к представителям кишечного тифозной, кокковой групп и синегнойной палочки испытывали на мясо-пептонном бульоне; к стрептококку—на сыроваточном бульоне; к микобактериям—на глицериновом бульоне. В пробирки, содержащие среды с различными концентрациями препарата, добавлялось 20 миллионов микробных тел на 1 мл среды 18—20-часовой культуры кишечного тифозной, кокковой групп и синегнойной палочки. В опытах с микобактериями пробирки засеивались равными кусочками пленки подопытных культур. Рост туберкулезной палочки учитывали через 7, 14 и 28 дней инкубации, рост сапрофитного штамма В₅—через 3 и 7 дней, а рост остальных культур через 24 и 48 час. инкубации при 37°. Исследование проводилось с 34 штаммами лабораторных и свежевыделенных культур. Наряду с чувствительными к левомицетину штаммами были взяты и устойчивые штаммы стафилококка и дизентерийной палочки Флекснера. Действие изучаемых препаратов сравнивалось с действием налецина. Бактериостатическая активность дана в пересчете на левомицетин. Все опыты ставились повторно, не менее трех раз. В работе приведены средние данные опытов.

Как видно из результатов опытов (табл. 1), спектр действия полученных алкилмеркаптогемисукцинатов левомицетина не отличается от спектра действия налецина: препараты активны в отношении многих подопытных как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. По уровню антибактериальной активности все испытанные

Таблица 1

Антибактериальный спектр натриевых солей алкилмеркаптогемисукцинатов
левомицетина и наледицина

Тест-микроб	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Нале- цин
	минимальная бактериостатическая концентрация в мкг/мл										
<i>Salm. typhi</i>	10	10	5	10	10	10	10	10	10	20	20
<i>Salm. paratyphi A</i>	5	5	5	10	5	5	5	5	5	40	20
<i>Salm. paratyphi B</i>	5	2,5	2,5	5	5	10	10	5	5	20	5
<i>Sh. flexneri</i>	5	5	5	5	5	5	5	5	10	40	40
<i>Sh. flexneri</i> , устойчивый к ле- вомицетину	2560	2560	1280	2560	2560	2560	2560	2560	2560	1280	5120
<i>Sh. sonnei</i>	2,5	5	5	10	10	10	10	10	10	5	40
<i>E. coli</i> 0—55	10	10	20	10	20	20	10	20	20	40	40
<i>Ps. aeruginosa</i>	640	640	640	640	640	640	640	640	320	1280	1280
<i>Strep. hemolyticus</i>	40	40	40	40	80	40	80	40	40	80	160
<i>Strep. viridans</i>	80	40	40	40	80	80	80	20	40	80	160
<i>Staph. aureus</i> 209p	20	20	20	20	40	20	40	40	40	80	80
<i>Staph. aureus</i> устойчивый к левомицетину	1280	640	640	640	640	640	640	640	320	2560	5120
<i>Staph. albus</i>	20	20	20	20	40	40	40	40	20	160	160
<i>Myco B5</i>	20	20	20	20	20	20	20	20	20	40	20
<i>Myco tuberculosis</i> var. <i>hominis</i>	20	20	20	20	20	10	10	20	10	40	20

препараты активнее наледицина. Их минимальная бактериостатическая концентрация в отношении чувствительных микроорганизмов в 2—4 раза ниже, чем минимальная бактериостатическая концентрация наледицина. Все соединения в высоких концентрациях подавляют рост устойчивых штаммов стафилококка и дизентерийной палочки. По действию на кислотоустойчивые бактерии активность новых соединений такая же, как наледицина. В отношении синегнойной палочки вся группа оказалась не активной, хотя и подавляет ее рост в более низких концентрациях, чем наледицин.

Для выявления влияния сыворотки и величины инокуля на активность изученной нами группы, поставлены опыты с разными посевными дозами и добавлением к среде 40 % человеческой сыворотки в отношении стафилококка и дизентерийной палочки.

Полученные результаты (рис. 1) говорят о том, что количество посеваемого материала имеет небольшое действие на минимальную бактериостатическую концентрацию любого из испытанных препаратов. Активность препаратов при увеличении посевной дозы практически не изменяется. Бактериостатическая концентрация соединений в присутствии человеческой сыворотки такая же, как и в отсутствии сыворотки (рис. 2).

В приведенных опытах (табл. 1, рис. 1 и 2) изменение алкильных групп не ведет к четкому изменению активности. Очевидно, только то, что малеинат левомицетина в отношении всех подопытных микроорганизмов менее активен, чем производные, не имеющие двойной связи. Для выявления наиболее активного препарата из соединений, не имеющих двойной связи, мы использовали метод подсчета жизнеспособных особей в отношении золотистого стафилококка и дизентерийной палочки.

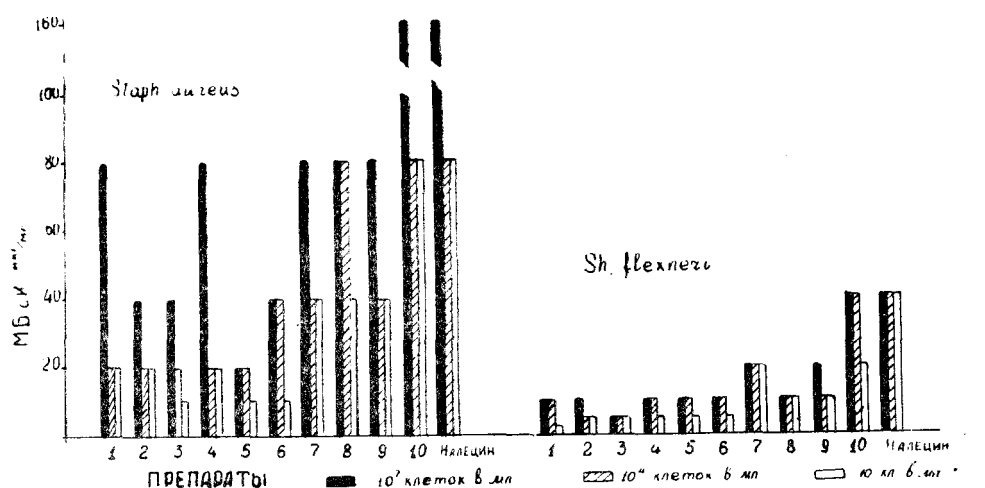


Рис. 1. Минимальные бактериостатические концентрации натриевых солей алкилмеркаптогемисукцинатов левомицетина и наледицина, задерживающие рост стафилококка и дизентерийной палочки в зависимости от посевной дозы культуры.

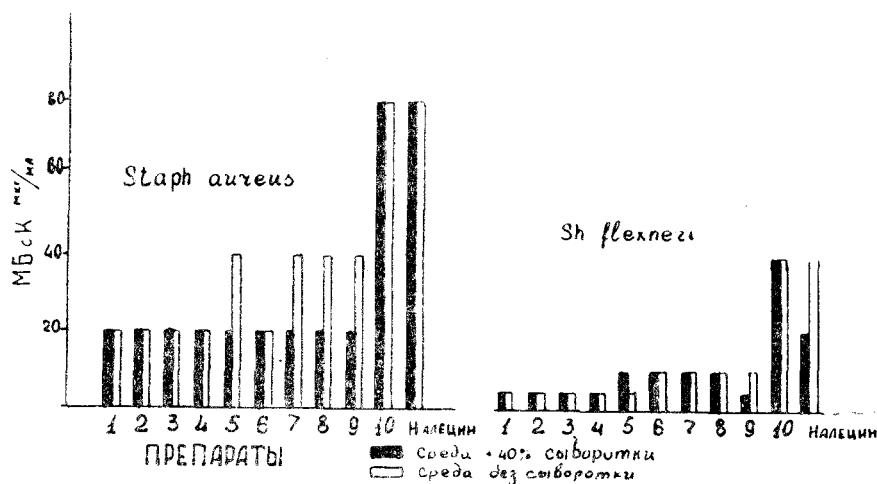


Рис. 2. Минимальные бактериостатические концентрации натриевых солей алкилмеркаптогемисукцинатов левомицетина и наледицина, задерживающие рост стафилококка и дизентерийной палочки на средах с сывороткой и без сыворотки.

Опыты проводили при температуре 37° в мясо-пептонном бульоне, с рН—7,2—7,4, разлитом в пробирки и содержащем различные препараты в одинаковой концентрации. Посевная доза микробов составляла 20×10^6 микробных тел на 1 мл среды. Для определения числа жизнеспособных клеток в бульоне, через 24 часа делали высевы на чашки с мясо-пептонным агаром. Полученные результаты приведены в табл. 2. В присутствии метил и пропил-меркаптогемисукцинатов левомицетина, в концентрации 5 мкг/мл, через 24 часа жизнеспособных дизентерийных палочек в 3000 раз меньше, чем в контрольных пробирках. В присутствии этил и изопропил меркаптогемисукцинатов левомицетина, в той же кон-

Таблица 2

Сравнительная активность натриевых солей алкилмеркапто-
гемисукцинатов левомецетина и налещина

Препарат	Sh. flexneri	Staph. aureus	
	5 мкг/мл	20 мкг/мл	40 мкг/мл
1	95*	57	108
2	217	345	107
3	133	23	53
4	226	109	103
5	6930	751	287
6	1580	680	142
7	1830	909	216
8	4860	451	333
9	2530	770	300
Налещин	126000	5400	2600
Контроль культуры без препарата	322000	89700	89700

* Для получения истинного значения числа микробных тел в 1 мл среды необходимо приведенные цифры умножить на 10^7 .

центрации, жизнеспособных палочек в 1000 раз меньше, чем в контроле. В присутствии препаратов с бутил, изобутил, амил, изоамил и бензил радикалами, жизнеспособных палочек меньше в 50—200 раз, чем в контроле. В присутствии налещина жизнеспособных палочек всего в 2—3 раза меньше, чем в контроле. При воздействии на рост стафилококка, препараты взяты в двух концентрациях—20 мкг/мл и 40 мкг/мл и в отношении этого штамма наиболее активны препараты с метил и пропил радикалами, далее по активности следуют этил и изопропил меркаптогемисукцинаты левомецетина и затем бутил, изобутил, амил, изоамил и бензил производные. Наименее активен налещин. Таким образом, выяснилось, что с утяжелением молекулы, начиная с бутилового радикала, антибактериальная активность натриевых солей алкилмеркаптогемисукцинатов левомецетина понижается.

При испытании ориентировочной токсичности на белых мышах при однократном подкожном введении оказалось, что наиболее активные препараты, а именно: метил, этил, пропил и изопропилгемисукцинаты левомецетина наименее токсичны, максимальная переносимая доза их равна 1—2 г/кг, в то время как максимальная переносимая доза амил и изоамил производного—0,1 г/кг.

Полученные нами сравнительные данные по испытанию натриевых солей алкилмеркаптогемисукцинатов левомецетина показывают необходимость их дальнейшего химиотерапевтического изучения.

В ы в о д ы

1. Натриевые соли алкилмеркаптогемисукцинатов левомецетина являются новыми растворимыми синтетическими производными левомецетина.

2. Испытанные препараты обладают спектром действия левомецетина. Все препараты подавляют рост микробов кишечного-тифозной и кокковой группы в концентрации 5—40 мкг/мл. Антимикробная активность препаратов выше, чем у наледины.

3. Активность препаратов в присутствии человеческой сыворотки не понижается. Величина микробной нагрузки также не оказывает существенного влияния на активность.

4. Сравнительные данные показывают, что в отношении всех штаммов подопытных микроорганизмов наибольшей антимикробной активностью обладают метил, этил, пропил, изопропил-меркаптогемисукцинат левомецетина. Наименее активен малеинат левомецетина.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 7.V 1967 г.

ՅՈՒ. Զ. ՏԵՐ-ՉԱՔԱՐՅԱՆ

ԼԵՎՈՄԵՑԵՏԻՆԻ ԱԿՏԻՎՆԵՐԿԱՊՏՈՂԵՄԻՍՈՒԿՑԻՆԱՏՆԵՐԻ ԱՆՏԻԲԱԿՏԵՐԻԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ (Լեոմիցետինի նոր լուծելի ածանցյալներ)

Ա մ փ ո փ ու մ

Տվյալ աշխատությունը հանդիսանում է ավելի վաղ կատարված հետազոտությունների շարունակությունը՝ կլինիկական փորձարկման համար առաջարկված լեոմիցետինի լուծելի ածանցյալ-նալեցինի ուսումնասիրման ուղղությունը:

Ուսումնասիրված են լեոմիցետինի մեթիլ, էթիլ, պրոպիլ, իզոպրոպիլ, բութիլ, իզոբութիլ, ամիլ, իզոամիլ, բենզիլ մերկապտոհեմիսուկցինատների նատրիումական աղերը և լեոմիցետինի մալեինատը:

Ստացված տվյալները թույլ են տալիս հանգելու հետևյալ եզրակացություններին.

1. Լեոմիցետինի ալկիլմերկապտոհեմիսուկցինատների նատրիումական աղերը հանդիսանում են լեոմիցետինի նոր լուծելի սինթետիկ ածանցյալներ:

2. Փորձարկվող պրեպարատներն օժտված են լեոմիցետինի ազդեցության սպեկտրով: Բոլոր պրեպարատները կասեցնում են աղիքա-տիֆոզային և կոկկային խմբերի միկրոբների աճը 5—40 մկգ/մլ նոսրացումների սահմաններում: Պրեպարատների անտիբակտերիալ ակտիվությունը ավելի բարձր է, քան նալեցինինը:

3. Պրեպարատների ակտիվությունը չի նվազում արյան շիճուկի ներկայության դեպքում: Բակտերիալ ծանրաբեռնվածության մեծությունը նույնպես չի ցուցաբերում էական ազդեցություն ակտիվության վրա:

4. Համեմատական տվյալները ցույց են տալիս, որ բոլոր փորձարկվող միկրոօրգանիզմների շտամների նկատմամբ ամենամեծ անտիբակտերիալ ակտիվությամբ օժտված են լեոմիցետինի մեթիլ, էթիլ, պրոպիլ, իզոպրոպիլ մերկապտոհեմիսուկցինատները: Ամենանվազ ակտիվ է լեոմիցետինի մալեինատը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л., Тер-Захарян Ю. З. Известия АН АрмССР (биол. науки), 15, 4, 13—17, 1962.
2. Тер-Захарян Ю. З. Антибиотики, 6, 499—503, 1963.
3. Тер-Захарян Ю. З. Известия АН АрмССР (биол. науки), 18, 8, 50—55, 1965.