

Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АЛКИЛМЕРКАПТОГЕМИСУКЦИНАТОВ ЛЕВОМИЦЕТИНА (новые растворимые производные левомицетина)

Для лечения наиболее тяжелых и острых инфекционных процессов, когда важно быстро создать высокую концентрацию антибиотика в организме, применяют препараты парантерального назначения. В Институте тонкой органической химии АН АрмССР в качестве растворимого производного левомицетина был получен и передан на клиническое испытание гемисукцинат левомицетина, названный налецином [1, 2].

При продолжении исследований в этом направлении в ИТОХ были синтезированы новые растворимые производные левомицетина, содержащие тио-группу, которая, как известно, обладает противомикробными свойствами. Получены натриевые соли метил-, этил-, пропил-, изо-пропил-, бутил-, изобутил-, амил-, изоамил-, бензил-меркаптогемисукцината левомицетина и малеината левомицетина. Изучение антибактериального действия этих препаратов показало, что алкилмеркаптогемисукцинаты левомицетина являются более активными соединениями, чем гемисукцинат левомицетина. Присутствие человеческой сыворотки и величина микробной нагрузки не снижают активности препаратов [3].

Учитывая значительную эффективность препаратов в опытах *in vitro*, представлялось интересным провести сравнительное изучение токсичности и лечебного действия этих новых растворимых производных левомицетина, а также скорость всасывания их при парантеральном введении.

Материал и методы. Определение острой токсичности проводили в опытах на белых мышах весом 17—19 г при подкожном введении препаратов. Испытано 6—8 доз каждого соединения, по 10 мышей на дозу. Для изучения токсичности препаратов использовано всего 800 животных. Для каждого препарата установлена абсолютно смертельная, среднесмертельная и максимально переносимая дозы. Среднесмертельная доза вычислялась по методу Беренса.

Терапевтическая эффективность препаратов испытывалась при экспериментальной дизентерийной и стафилококковой инфекции белых мышей. Животных заражали внутрибрюшинно одной смертельной дозой вирулентного штамма дизентерийной палочки Флекснера и золотистого стафилококка. Препараты вводили подкожно, в дозе 5 мг/мышь, или 1/2 максимально переносимой дозы, однократно, сразу же после зара-

жения. Животные находились под наблюдением 10 дней—результаты оценивались по выживаемости.

Всасывание препаратов изучали на мышах весом 22—23 г при подкожных инъекциях в дозе 10 мг/мышь. Пробы крови брали из-под ключичных сосудов, сразу у четырех животных на каждое определение. Концентрацию препаратов в сыворотке определяли методом серийных разведений так же, как описано в предыдущей работе [4]. В табл. 3 приведены данные, полученные на основании пяти опытов.

Результаты исследований. Среди изученных производных левомецетина наименее токсично производное с двойной связью—малеинат левомецетина,—для которого доза, вызывающая гибель половины подопытных животных, такая же, как для налещина (табл. 1). Из соединений,

Таблица 1

Острая токсичность натриевых солей алкилмеркаптогемисукцинатов левомецетина при подкожном введении

№№ препаратов	Наименование	LD ₅₀ , г/кг	МПД, г/кг	LD ₁₀₀ , г/кг
1	Метилмеркаптогемисукцинат	2,8 ± 0,1	1,5	4,5
2	Этилмеркаптогемисукцинат	3,8 ± 0,15	2	5
3	Пропилмеркаптогемисукцинат	2,1 ± 0,08	1	3,5
4	Изопропилмеркаптогемисукцинат	2,2 ± 0,12	1	3,5
5	Бутилмеркаптогемисукцинат	3,1 ± 0,12	1,5	4
6	Изобутилмеркаптогемисукцинат	1,75 ± 0,11	0,5	3
7	Амилмеркаптогемисукцинат	0,75 ± 0,11	0,1	1,5
8	Изоамилмеркаптогемисукцинат	0,75 ± 0,07	0,1	1,5
9	Бензилмеркаптогемисукцинат	3,11 ± 0,11	1	4,5
10	Малеинат	4,6 ± 0,11	3	5,5
11	Налещин	4,8 ± 1,15	2	7

не имеющих двойной связи, близки по токсичности к налещину метил-, этил-, бутил-, бензил-меркаптогемисукцинаты левомецетина. Введение в меркаптопроизводные амильного или изоамильного радикалов понижает переносимость препаратов в 4—5 раз.

При сопоставлении токсичности препаратов с результатами изучения их антимикробного действия [1] видно, что активность не коррелируется с острой токсичностью. Так, с утяжелением молекулы, начиная с бутилового радикала, антибактериальная активность натриевых солей алкилмеркаптогемисукцинатов левомецетина понижается, а токсичность веществ не находится в прямой зависимости от величины молекулы. Следует отметить, что наиболее активные *in vitro* метил-, этил-, пропил-меркаптогемисукцинаты левомецетина наименее токсичны.

Результаты терапевтических опытов приведены в табл. 2, из которой видно, что активность растворимых производных левомецетина при подкожном введении неодинакова. При инфекции, вызванной дизентерийной палочкой, метил-, этил-, пропил-, изопропил и изобутил-производные обладают выраженным лечебным действием, не уступая по активности налещину. Остальные препараты либо не активны, либо несколько повышают выживаемость мышей по сравнению с контролем.

Таблица 2

Эффективность натриевых солей алкилмеркаптогемисукцинатов левомецитина при экспериментальной дизентерийной и стафилококковой инфекции белых мышей

Лечение (однократно) препарата- ми, №№	Зараже- ние	Доза препарата		Зараже- ние	Доза препарата	
		1/2 максималь- но переносимой	5 мг/мышь		1/2 максималь- но переносимой	5 мг/мышь
1	Sh. Flexneri 114 200 млн. микробных тел	9/10	7/10	Staph. aureus П-10 400 млн. микробных тел	12/15	5/5
2		8/10	6/10		7/15	2/5
3		6/10	7/10		3/15	0/5
4		8/10	6/10		4/15	2/5
5		1/10	0/10		0/5	0/5
6		10/10	9/10		3/15	0/5
7		5/10	—		3/15	—
8		6/10	—		3/15	—
9		2/10	1/10		1/10	0/5
10		6/10	5/10		4/10	1/5
Наледин	Нелеченные	5/5	8/10		7/10	5/5
Нелеченные		0/10	0/10		0/15	0/5

Примечание: числитель — число излеченных мышей,
знаменатель — число зараженных мышей.

При стафилококковой инфекции выраженным лечебным действием обладает только метилмеркаптогемисукцинат левомецитина.

В табл. 3 показано, что новые растворимые производные левомецитина обладают практически одинаковым с наледином характером всасываемости в кровь при подкожном введении—они хорошо всасываются, быстро поступая в кровь. Уже через 10 мин после подкожного введения препараты появляются в сыворотке крови мышей в бактериостатических концентрациях, достигая максимального уровня в течение первого часа. В последующие часы концентрация препаратов в сыворотке равномерно

Таблица 3

Концентрация алкилмеркаптогемисукцинатов левомецитина в сыворотке крови мышей при подкожном введении в дозе 10 мг/мышь

Препараты, №№	Время взятия крови после введения препарата				
	10 минут	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
	Концентрация препаратов, мкг/мл				
1	40	40	20	10	5
2	40	40	20	10	5
3	80	80	40	20	20
4	80	40	40	10	10
5	40	80	80	20	20
6	40	80	40	40	20
9	80	80	80	80	40
10	10	10	5	2,5	2,5
Наледин	80	80	—	10	5

снижается. Всасываемость малеината левомецетина меньше, чем соединений, не имеющих двойной связи. Данное производное обнаруживается в сыворотке крови в меньшей концентрации по сравнению с другими соединениями на протяжении всех четырех часов определения.

Бензилпроизводное по длительности циркуляции в крови несколько превосходит другие соединения изученной группы. Метилмеркаптогемисукцинат левомецетина, обладающий лучшим терапевтическим действием, не отличается по всасываемости от других алкилмеркаптопроизводных. По-видимому, лечебное действие этого производного проявляется не вследствие повышенной всасываемости (по сравнению с другими алкилмеркаптогемисукцинатами левомецетина), а обусловлено другими свойствами его. Бензилпроизводное, дающее сравнительно длительно высокий уровень препарата в сыворотке крови мышей, не оказывает лечебного действия.

Результаты сравнительного исследования показали, что метилмеркаптогемисукцинат левомецетина не токсичен и является наиболее активным соединением изученной группы.

Полученные нами материалы пока не обнаруживают преимуществ алкилмеркаптогемисукцинатов левомецетина перед наледином, тем не менее изученная группа соединений хорошо всасывается при парентеральном введении, малотоксична, и некоторые препараты этой группы обладают выраженным лечебным действием, не уступающим налединоу. Можно надеяться, что более углубленное изучение этих растворимых производных левомецетина выявит ряд преимуществ их перед наледином.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 19.XII 1968 г.

Յու. Զ. ՏԵՐ-ՋԱԲԱՐՅԱՆ

ԼԵՎՈՄԵՑԵՏԻՆԻ ԱԼԿԻԼՄԵՐԿԱՊՏՈՂԵՄԻՍՈՒԿՏԻՆԱՏՆԵՐԻ ՔԻՄԻՈԹԵՐԱՊԵՎՏԻԿ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Տվյալ աշխատանքը հանդիսանում է լեոմիցետինի լուծելի ածանցյալների հետազոտության ուղղությամբ կատարված ուսումնասիրության շարունակությունը: Կատարված է լեոմիցետինի մեթիլ, էթիլ, պրոպիլ, իզոպրոպիլ, բութիլ, իզոբութիլ, ամիլ, իզոամիլ, բենզիլ մերկապտոհեմիսուկցինատների նախնական աղերի և լեոմիցետինի մալինատի տոքսիկականության, բուժիչ ազդեցության և ներծծման համեմատական ուսումնասիրությունը:

Սուր տոքսիկականությունը որոշվել է սպիտակ մկների վրա դրված փորձերում՝ պրեպարատների ենթամաշկային ներմուծման միջոցով: Պրեպարատների թերապևտիկ էֆեկտիվությունն ուսումնասիրվել է սպիտակ մկների էքսպերիմենտալ դիզենտերիային և ստաֆիլակոկային ինֆեկցիայի դեպքում:

լեռմիցետինի լուծելի ածանցյալների ներծծումն ուսումնասիրվել է սպիտակ մկների վրա՝ ենթամաշկային ներմուծման ճանապարհով: Պրեպարատների կոնցենտրացիան արյան շիճուկի մեջ որոշվել է սերիական նոսրացումների մեթոդով:

Ուսումնասիրված նյութերի տոքսիկականությունը նույն կարգի է, ինչ որ լեռմիցետինի հեմիսուկցինատ-նալեցինի տոքսիկականությունը: Մեթիլ, էթիլ, պրոպիլ, բութիլ ռադիկալների փոխարինումը ամիլ կամ իզոամիլ ռադիկալներով բերում է բարձր տոքսիկականությամբ միացություն անաջացման:

Լեռմիցետինի ուսումնասիրված ածանցյալների շարքում ամենանվազ տոքսիկ է կրկնակի կապով ածանցյալը՝ լեռմիցետինի մալեինատը: Լեռմիցետինի ալկիլմերկապատոհեմիսուկցինատների ներծծման ուսումնասիրությունը մկների վրա կատարված փորձերում ցույց տվեց, որ այդ պրեպարատները ենթամաշկային ներմուծման դեպքում լավ ներծծվում են՝ արագ անցնելով արյան մեջ: Նրանց մաքսիմալ սահմանը շիճուկի մեջ նկատվում է պրեպարատների ներմուծումից հետո՝ առաջին ժամվա ընթացքում: Կրկնակի կապով ածանցյալը շիճուկի մեջ հայտնաբերվում է ավելի փոքր կոնցենտրացիայով, քան կրկնակի կապ չունեցող ածանցյալները: Բենզիլ ածանցյալը արյան մեջ շրջանառության տեսակետից մի փոքր գերազանցում է լեռմիցետինի այլ ալկիլմերկապատոհեմիսուկցինատներին: Որոշ ուսումնասիրված պրեպարատներ ցուցաբերում են բուժիչ ազդեցություն մկների դիզենտերիայի դեպքում՝ չզիջելով նալեցինին:

Ամենաակտիվ միացությունը լեռմիցետինի մեթիլմերկապատոհեմիսուկցինատն է, որը ցուցաբերում է արտահայտված քիմիոթերապևտիկ ազդեցություն մկների էքսպերիմենտալ ինֆեկցիայի դեպքում, որը առաջ է բերված ստաֆիլակերով կամ դիզենտերիայի ձողիկով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л., Тер-Захарян Ю. З. Изв. АН АрмССР (биол. н.), 15, 4, 1962.
2. Тер-Захарян Ю. З. Антибиотики, 6, 1963.
3. Тер-Захарян Ю. З. Биолог. журнал Армении, XX, 10, 1967.
4. Тер-Захарян Ю. З. Изв. АН АрмССР (биол. н.), XVIII, 8, 1965.