

Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН, Ш. Г. ОГАНЯН

ИНДУКЦИЯ СИНТЕЗА СТАФИЛОКОККОВОЙ ПЕНИЦИЛЛИНАЗЫ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИМИ ПЕНИЦИЛЛИНАМИ ФУРАНОВОГО РЯДА

Одним из свойств, характеризующих новый полусинтетический пенициллин, наряду с антибактериальной активностью, степенью устойчивости к пенициллиназе является его индуцирующая способность.

При изучении трех групп полусинтетических пенициллинов, содержащих в ациальной части молекулы фурановый радикал, нами были выявлены препараты, активные и устойчивые к действию пенициллиназы [1, 2, 3]. В настоящей работе приводятся данные по индуцирующей способности наиболее устойчивых пенициллинов из каждой группы. Эти пенициллины являются производными 5- и 4,5-замещенных фуран-2-карбоновой, фурил-2-акриловой и α -(фурфурил)- β -(α -нафтил)пропионовой кислот. Для сравнения определена также индуцирующая активность бензилпенициллина и одного из пенициллинов фуранового ряда, неустойчивого к действию пенициллиназы. Пенициллины и степень их устойчивости к инактивирующему действию стафилококковой пенициллиназы приведены в таблице.

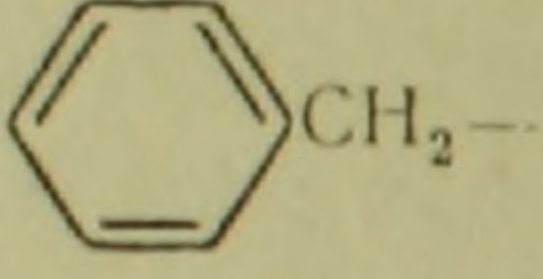
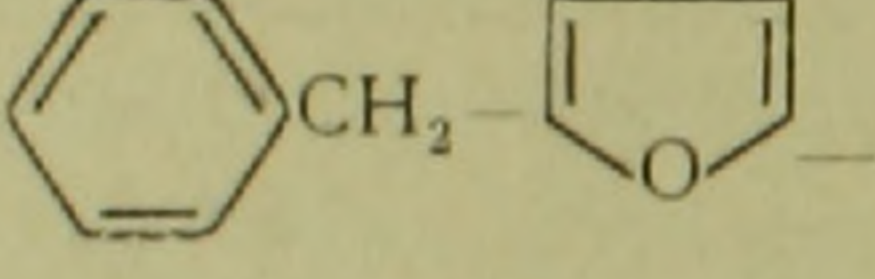
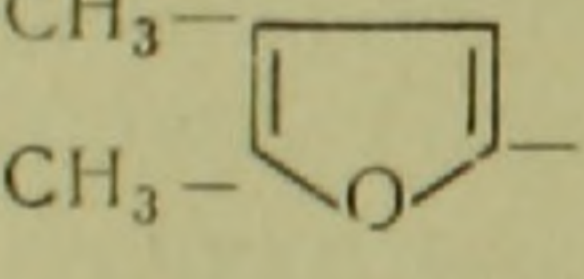
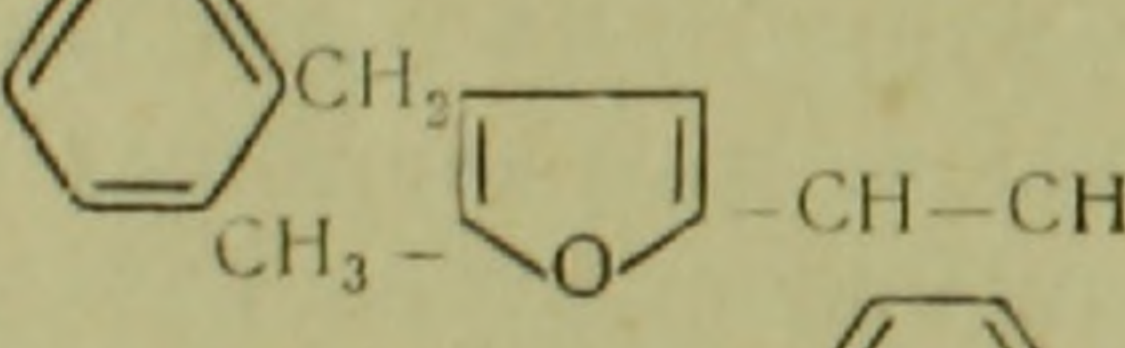
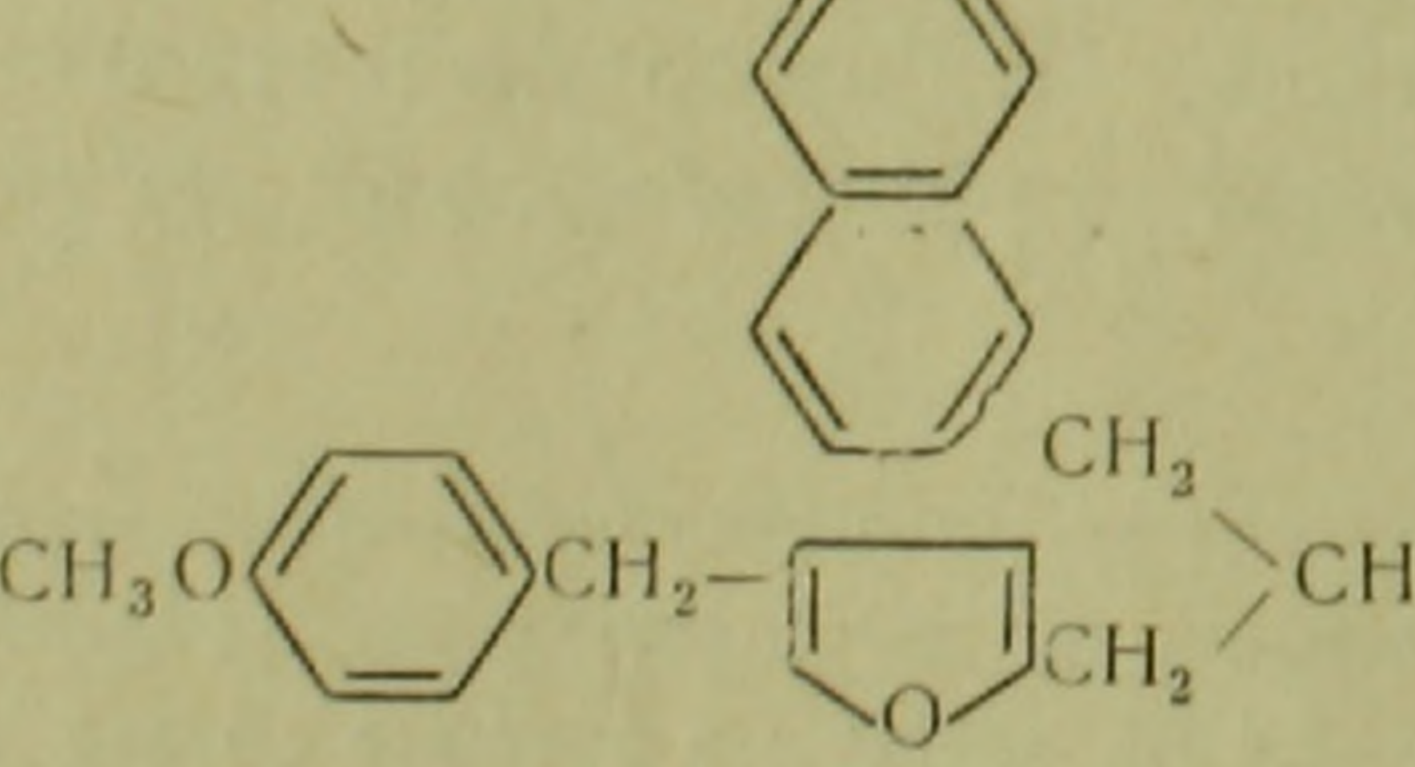
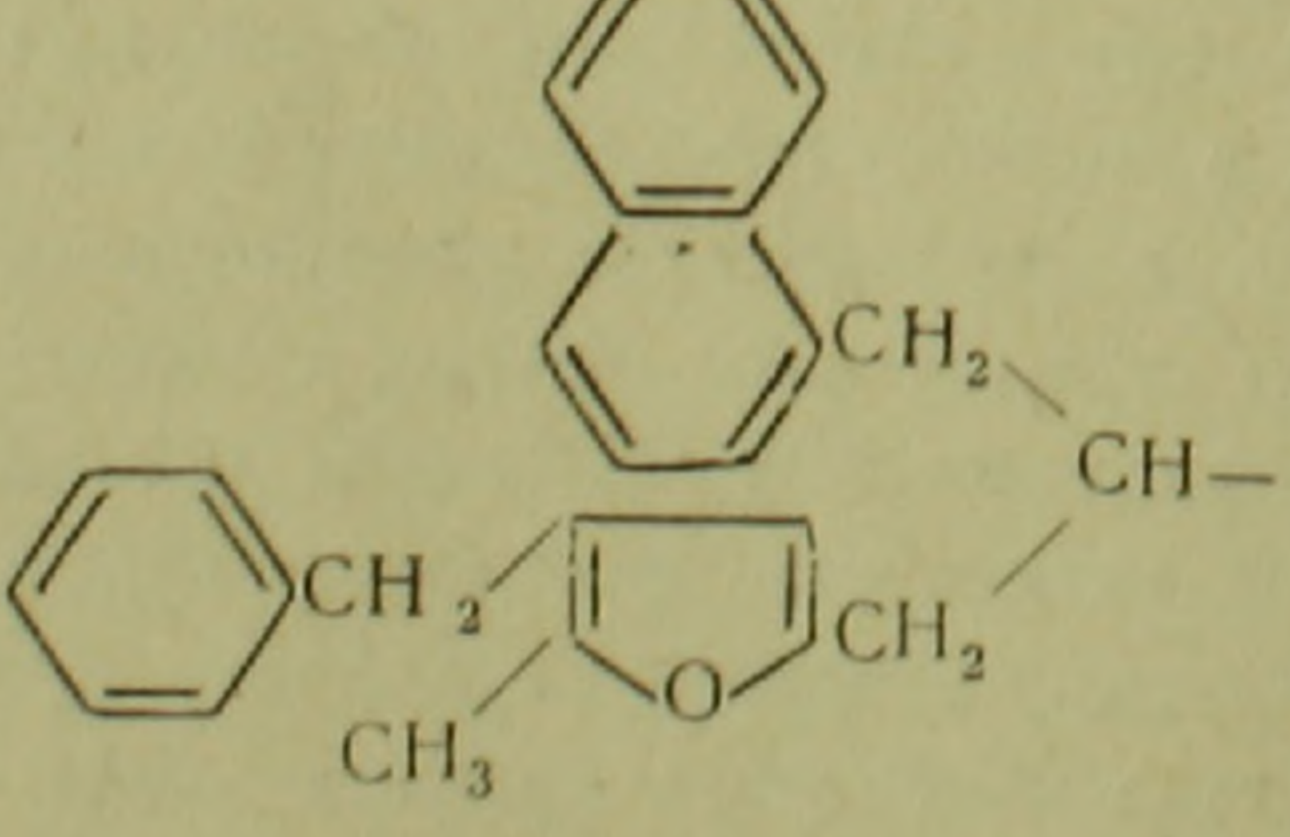
Методика исследования. Культуру пенициллиназообразующего стафилококка—коагулазоположительный, выделенный из патологического материала,—выращивали на мясо-пептонном бульоне pH 7,2—7,4 на качалке в течение 18 час. при температуре 27°. Эта культура служила исходным посевным материалом. Ее вносили в свежую питательную среду в концентрации, оптимальной для обеспечения максимальной степени индукции— $5 \cdot 10^8$ микробных тел в мл [4]. Одновременно в соответствующих концентрациях добавлялись индукторы, т. е. исследуемые пенициллины. В контрольную колбу индуктор не добавлялся. Колбы ставились на качалки; наблюдения велись в течение 6 часов. Для определения концентрации пенициллиназы пробы отбирались через каждые 1—2 часа. Пенициллиназную активность определяли йодометрическим методом [5]. О росте культуры в процессе индукции судили по стандарту мутности Государственного контрольного института. В качестве контроля в каждом опыте определяли индуцирующую способность активного индуктора, известного полусинтетического пенициллина, применяющегося в клинике, метициллина. Для каждого индуктора опыты ставились повторно не менее 3 раз. Индуцирующую способность соединений характеризовали по общепринятым показателям [4, 8].

Результаты исследования. Как индукторы синтеза стафилококковой пенициллиназы, исследуемые полусинтетические пенициллины оказались лучше бензилпенициллина. Под действием этих препаратов синтез фермента усиливается, концентрация его достигает 1200—1800 ед/мл

Т а б л и ц а

Пенициллиназоустойчивость и индуцирующая способность бензилпенициллина и полусинтетических пенициллинов фуранового ряда

$$\begin{array}{c}
 \text{S} \quad \text{CH}_3 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{R}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C} \\
 | \quad | \quad | \\
 \text{CO}-\text{N} \quad \text{CH}-\text{COONa}
 \end{array}$$

№ препарата	R	Степень устойчивости к стафилококковой пенициллиназе относительно бензилпенициллина	Константа индукции", ед./мл
Бензилпенициллин		1	650
I		1,63	50
II		0,76	8,5
III		0,5	45
IV		0,41	0,85
V		0,22	7

(рис. 1). Наиболее высокая концентрация индуцированного фермента наблюдается под действием 5-бензилфурилпенициллина (I). Однако даже в этом случае она ниже таковой под действием метициллина. Различна и концентрация препаратов, вызывающая максимальную индукцию, что также является одним из показателей индуцирующей активности соединений. Наименьшая она у препарата IV (5 ед/мл). Под действием оптимальной концентрации у всех соединений максимальный уровень индукции наблюдается через 4 часа после добавления индуктора.

Количество микробных клеток в процессе индукции увеличивается по сравнению с их исходным числом, но не является наивысшим при концентрациях препаратов, вызывающих максимальную степень индукции.

Степень индукции исследуемых соединений значительно возрастает с увеличением концентрации индуктора до определенного предела.

Высокие концентрации соединений оказывают уже бактериостатическое действие, и индукция снижается (рис. 2). Наивысшая степень индукции отмечается у препаратов I и IV (равна 20).

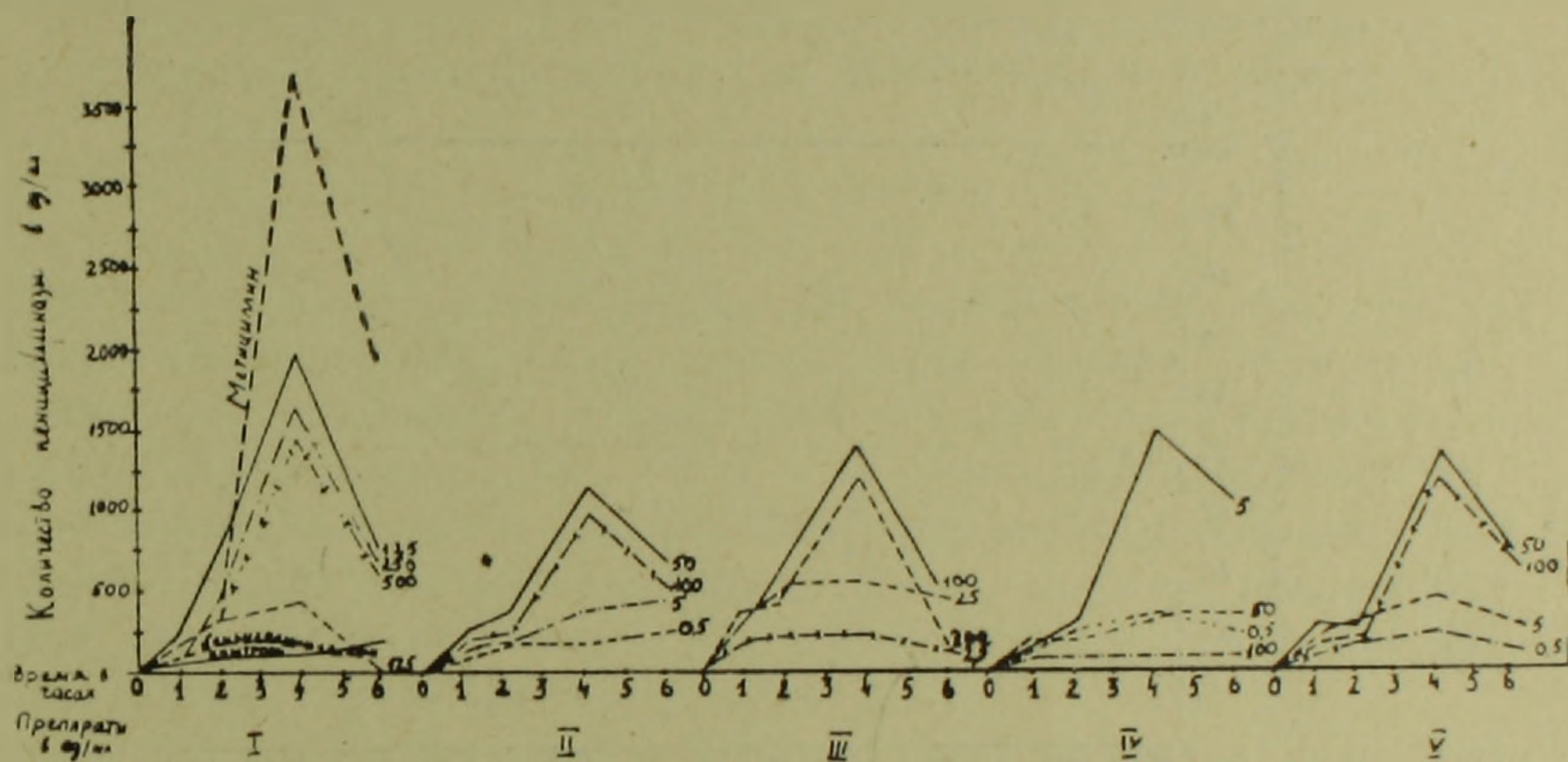


Рис. 1. Абсолютное нарастание концентрации индуцированной стафилококковой пенициллиназы в зависимости от времени и концентрации индуктора. Концентрации индукторов указаны непосредственно на рисунке.

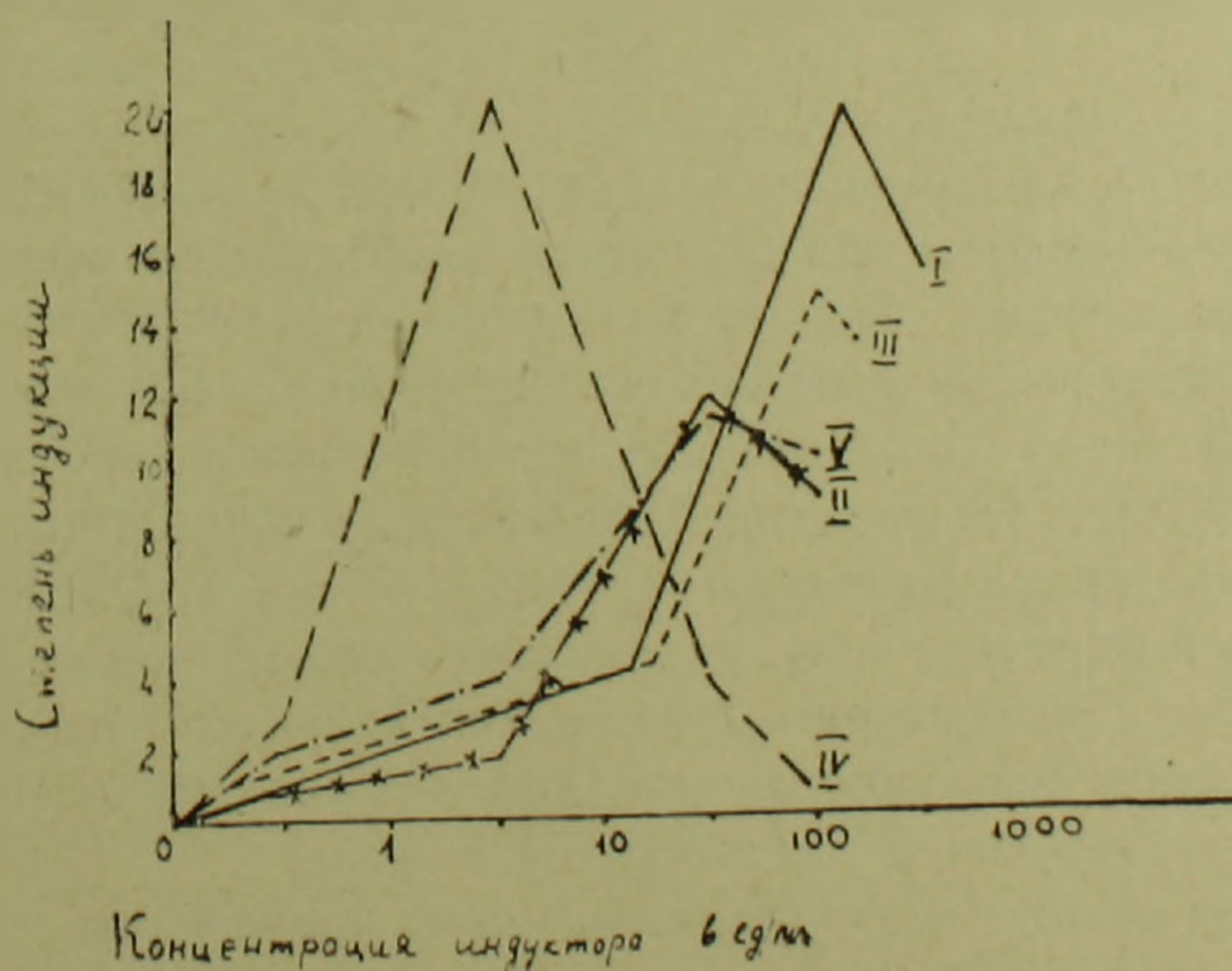


Рис. 2. Зависимость степени индукции синтеза пенициллиназы от концентрации индуктора.

Сравнительные данные об индуцирующей способности изученных нами пенициллинов показаны в таблице и на рис. 3, из которого видно,

что по этому показателю они располагаются в следующем порядке: $IV > V > II > III > I$. Из этого же рисунка выведена «константа индукции» пенициллинов, которая дает возможность выявить наиболее эффективный индуктор даже тогда, когда соединения сходны по степени индукции и концентрации, вызывающей максимальную индукцию. Чем меньше «константа индукции», тем лучшим индуктором является соединение. Из исследуемых соединений им является препарат IV, «константа индукции» которого равна 0,85 ед/мл.

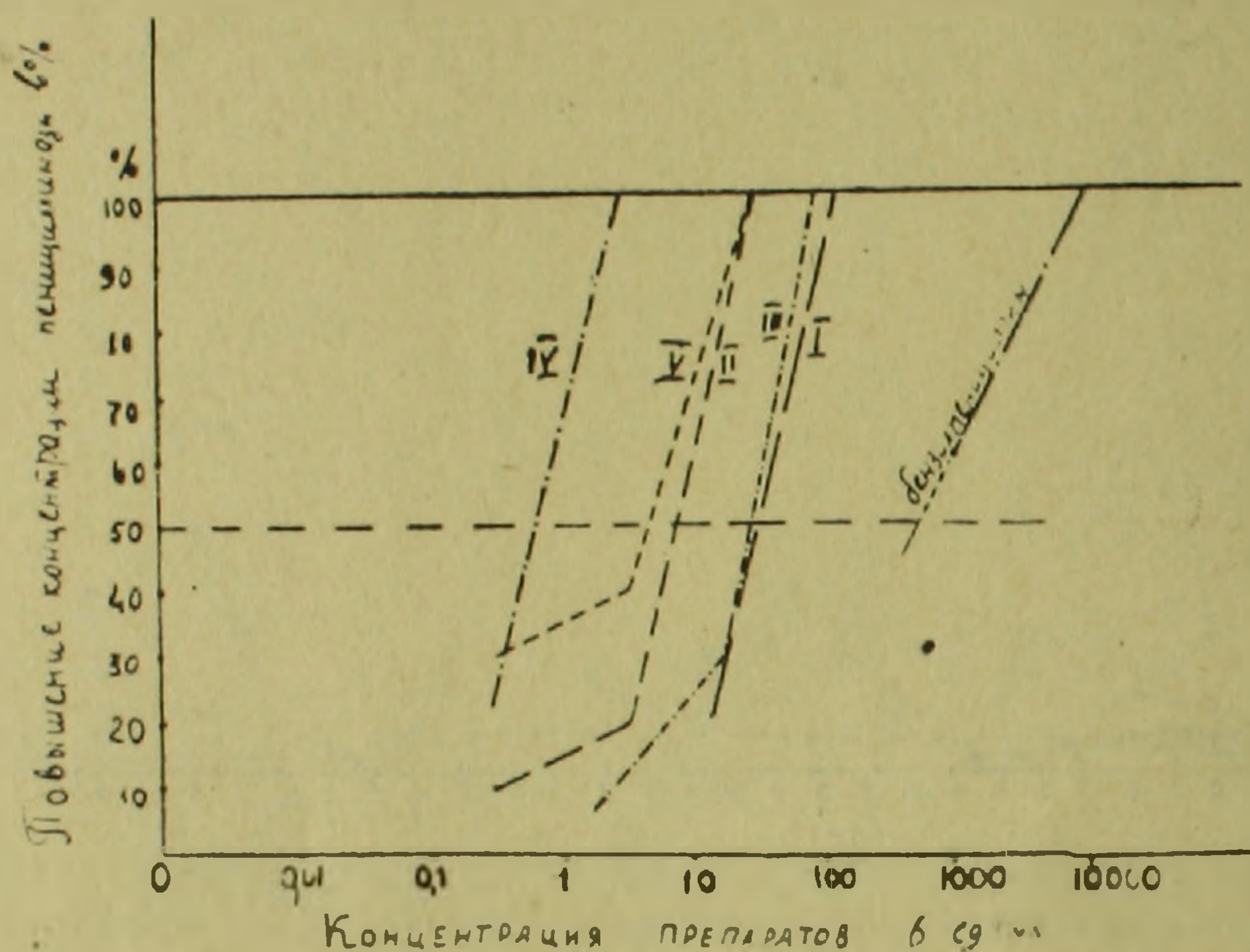


Рис. 3. Сравнительные данные об индуцирующей активности полусинтетических пенициллинов фуранового ряда. Максимальное количество индуцированной пенициллиназы принято за 100%.

В отличие от других пенициллиназообразующих культур, индукция синтеза стафилококковой пенициллиназы наблюдается лишь при наличии индуктора в среде. Следовательно, степень устойчивости пенициллинов к инактивирующему действию фермента имеет первостепенное значение [6, 9]. В наших исследованиях неустойчивый к действию пенициллиназы пенициллин (I) является худшим индуктором. Однако, как видно из таблицы, прямо пропорциональной зависимости между степенью устойчивости к ферменту и индуцирующей активностью не обнаружено, что согласуется с литературными данными [7]. Так, одинаковые по степени устойчивости к действию пенициллиназы пенициллины III и IV отличаются по индуцирующей способности в 54 раза.

Индукция синтеза пенициллиназы может происходить и в организме больного при лечении пенициллином. Поэтому индуцирующая способность пенициллинов является отрицательным свойством. Изученные нами полусинтетические пенициллины, хотя и обладают индуцирующей активностью в большей степени, чем бензилпенициллин, являются, тем не менее, худшими индукторами по сравнению с полусинтетическим пе-

пенициллином-метициллином, «константа индукции» которого равна 0,3 ед./мл [4]. Наиболее устойчивое к действию пенициллиназы соединение V оказалось не лучшим индуктором, что является ценным свойством пенициллиназоустойчивого пенициллина.

Институт тонкой органической химии

им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 15.I 1971 г.

Յու. 9. ՏԵՐ-ԶԱԽԱՐՅԱՆ, Շ. Գ. ՕԳԱՆՅԱՆ

ՍՏԱՅԻԼԱԿՈՎԱՅԻՆ ՊԵՆԻՑԻԼԻՆԱԶԱՅԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԻՆԴՈՒԿՏԻԱՆ ՖՈՒՐԱՆԻ ՇԱՐՔԻ ԿԻՍԱՍԻՆԹԵՏԻԿ ՊԵՆԻՑԻԼԻՆՆԵՐԻ ՄԻՋՈՑՈՎ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրված է պենիցիլինազայի նկատմամբ կայուն, մոլեկուլի թթվային մասում ֆուրանի ռադիկալ պարունակող՝ 4,5-դիմեթիլֆուրիլ (II), (4-բենզիլ-5-մեթիլ-ֆուրիլ-2)-էթենիլ (III), α -(5-) ρ -մետօքսիբենզիլ (ֆուր-ֆուրիլ)- β -(α -նաֆտիլ)պրոպիլ (IV) և α -(4-բենզիլ-5-մեթիլֆուրֆուրիլ)- β -(α -նաֆտիլ)պրոպիլ (V) — կիսասինթետիկ պենիցիլինների ինդուկցող հատկությունը, ինչպես նաև համեմատության համար որոշված է բենզիլպենիցիլինի և պենիցիլինազայի ներգործության նկատմամբ ոչ կայուն 5-բենզիլֆուրիլպենիցիլինի (I) ինդուկցող ակտիվությունը:

Ըստ ինդուկցող հատկության պենիցիլինները դասակարգվում են հետևյալ հաջորդականությամբ՝ $IV > V > II > III > I$: Պարզվեց, որ ուսումնասիրված պենիցիլինները լավագույն ինդուկտորներ են պենիցիլինազայի սինթեզի համար, քան բենզիլպենիցիլինը, բայց նրանց ինդուկցող հատկությունը ավելի նվազ է, քան մետիցիլինինը: Լավագույն ինդուկտոր պենիցիլին IV-ի «ինդուկցիայի հաստատունը» հավասար է 0,85 միավոր/մլ:

Պենիցիլինազայի նկատմամբ ամենակայուն պենիցիլին V-ը, ուսումնասիրված պենիցիլինների խմբում, հանդես չի գալիս որպես լավագույն ինդուկտոր, որը և նրա բնութագրի արժեքավոր հատկությունն է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Миджоян А. Л., Бадалян В. Е., Тер-Захарян Ю. З., Оганян Ш. Г. Армянский химический журнал, XXII, 8, 1969.
2. Миджоян А. Л., Цинкер М. Г., Мкртчян Э. С., Тер-Захарян Ю. З., Оганян Ш. Г. Хим.-фарм. журнал, 5, 1970.
3. Тер-Захарян Ю. З., Оганян Ш. Г. Антибиотики, 1, 1971.
4. Чайковская С. М. Антибиотики, 1, 1964.
5. Чайковская С. М., Венкина Т. Г. Антибиотики, 5, 1962.
6. Batchelor F. H., Cameron-Wood J., Chain E. B., Rollinson S. N. Proc. Roy. Soc., V v. 158, p. 311, 1963.
7. Knox R., Smith J. T. J. Gen. Microbiol., v, 28, p. 471, 1962.
8. Pollak M. R. Biochem. J., v. 66, p. 419, 1957.
9. Swallow D. Z., Sneath P. H. A. J. Gen. Microbiol., v. 28, p. 461, 1962.