

Определение секреции соляной кислоты желудком проводилось по методу Ангуса и Бэжа [1], основанному на регистрации измерений pH непрерывно прокачиваемого через полость желудка физиологического раствора для повышения секреции соляной кислоты. В опытах были использованы препараты гистамина-дифосфата («Флука»), гепарина («Спофа»), хондритинсульфата («Серва») и гиалуроновой кислоты («Ренна»).

В результате исследования установлено, что предварительная инкубация желудка с гликозаминогликанами приводит к уменьшению величины секреторного ответа желудка на введение гистамина.

С целью выявления механизма ингибирования гликозаминогликанами секреции соляной кислоты, индуцированной гистамином, изучалось взаимодействие гистамина с гликозаминогликанами по исчезновению метакромазии толуидинового синего (ТС). В физиологических условиях (pH 7,3; ионная сила 0,15) ТС образует в растворе слабый метакроматический комплекс с изучаемыми гликозаминогликанами посредством ориентации молекул-катионов красителя относительно анионных групп гликозаминогликанов [2].

Введение гистамина в системы ТС—гликозаминогликан сопровождается исчезновением метакромазии вследствие конкурентного вытеснения красителя из комплексов ТС—гликозаминогликан и образованием при участии ионных связей комплексов гистамин—гликозаминогликан.

Таким образом, ингибирование гликозаминогликанами вызванной гистамином секреции соляной кислоты желудком является, по-видимому, следствием непосредственного взаимодействия гликозаминогликанов с биогенным амином или с их способностью блокировать H_2 -рецепторы гистамина.

НИИ по биологическим испытаниям химических соединений,

Купавна, Московская область

Поступило 5.XI 1984 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angus J. A., Black J. W. Brit. J. Pharmacol., 62, 3, 460, 1978.
2. Schoenberg M. D., Moore R. D. Biochim. Biophys. Acta., 83, 1, 42, 1964.

«Бiolог. ж. Армения», т. XXXI/III, № 3, 1985

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 615:576.8

ЗАВИСИМОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ОТ СТРУКТУРЫ ТИАЗОЛОВ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА

Дж. А. АВАКИМЯН, Ш. Г. ОГАНЯН, Ю. З. ТЕР-ЗАХАРЯН

Ключевые слова: *стифилюкокк, дизентерийная палочка, антибактериальное действие, тиазолы, пиперидины.*

Литературные данные и результаты ранее проведенных исследований производных тиазола позволяют вести дальнейший поиск антибактериальных средств среди названной группы [1, 4—6]. Нами было

выявлено, что тиазолы, содержащие тетрагидротиапирановые кольца, не проявляют антибактериального действия. В отличие от них соединения с тетрагидротиапирановыми кольцами, в особенности замещенные в пара положении фенильного кольца метоксигруппой, обладают некоторым антибактериальным действием в отношении стафилококка. На дизентерийную палочку все изученные тиазолы, независимо от структуры, не оказывали антибактериального действия (минимально подавляющая концентрация (МПК) > 5 мг/мл) [1].

В настоящей статье приводятся результаты изучения антибактериального действия синтезированных в ИТОХ АН АрмССР тиазолов, содержащих пиперидиновые кольца (табл.) [2].

Таблица

Антибактериальное действие тиазолов на стафилококк и дизентерийную палочку

$$R_1-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} S \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} R_2$$

R ₁	R ₂	Гидробромиды			Гидрохлориды		
		№ соединения	МПК мг/мл		№ соединения	МПК мг/мл	
			стафилококк	дизентерийная палочка		стафилококк	дизентерийная палочка
CH ₃	H	I	0.6	2.5	XIII	2.5	1.25
	н Br	II	0.075	0.15	XIV	0.15	0.15
	н Cl	III	0.075	0.15	XV	0.15	0.15
	н CH ₃	IV	0.075	0.15	XVI		
	н OCH ₃	V	0.15	0.31	XVII	0.15	0.31
	н Br	VI	0.31	0.6	XVIII	0.15	0.15
C ₂ H ₅	H	VII	0.6	2.5	XIX	2.5	1.25
	н Br	VIII	0.31	0.31	XX	0.075	0.15
	н Cl	IX	1.25		XXI		
	н CH ₃	X	0.15	0.6	XXII	0.6	0.6
	н OCH ₃	XI	0.31	0.15	XXIII	2.5	1.25
	н Br	XII	0.6	2.5	XXIV	0.6	0.6

Материал и методики. Антибактериальная активность определялась методом серийных разведений. В качестве стандартных тест-культур использовались золотистый стафилококк, штамм 209 р, и дизентерийная палочка Флекснера, штамм 6858. Микробная нагрузка составляла 2·10⁸ микробов/мл [3].

Результаты и обсуждение. Гидробромид-2 (1-метил-4-пиперидил)-4-фенил тиазол (I) задерживает рост стафилококков в концентрации 0,6 мг/мл, а дизентерийной палочки—2,5 мг/мл (табл.). Введение в пара положение фенильного кольца заместителей—Br, Cl, CH₃, OCH₃—резко повышает антибактериальное действие соединений II, III, IV, V, снижая их МПК как в отношении стафилококка, так и дизентерийной палочки. Причем метоксигруппа (V) снижает МПК в 1 раз, а бром (II), хлор (III) и метильный (IV) радикалы—в 8 раз в случае со стафилококком и соответственно в 8 и 16 раз в случае с дизентерийной палочкой. При введении заместителя в мета положение фенильного кольца (VI) МПК соединения также ниже, чем у незамещенного тиазола,

но выше, чем у соединения, замещенного в пара положении (II), т. е. антибактериальное действие его проявляется в несколько меньшей степени. Замена метильного радикала в пиперидиновом кольце на этильный не изменяет МПК незамещенного производного (VII)—гидробромид 2-(1-этил-4-пиперидил)-4-фенил-тиазол оказывает такое же влияние на рост тест-культур, как и его метильный аналог (I). Введение заместителей в пара положение фенильного кольца в основном (за исключением CI), как и у метилпиперидилов, сопровождается усилением антибактериального действия, но в меньшей степени. Как и в случае с метилпиперидилами, замещение фенильного кольца в мета положении сопровождается ослаблением антибактериального действия.

В целом гидробромиды этилпиперидилов менее активны по отношению к стафилококку и дизентерийной палочке, чем метилпиперидилы.

Гидрохлориды соединений (XIII—XXIV) также оказывают антибактериальное действие, но в несколько меньшей степени. Наименее активны и в случае с гидрохлоридами незамещенные в фенильном кольце метил- и этилпиперидилы (XIII, XIX). Введение заместителей в фенильное кольцо в основном, за исключением метоксигруппы у этилпиперидила (XXIII), также сопровождается повышением антибактериального действия. Различия в действии соединений, обусловленные расположением заместителей в фенильном кольце гидрохлоридов, прослеживаются лишь у этилпиперидилов (XX, XXIV).

Обобщая данные о производных тиазола (83 соединения), можно прийти к заключению, что тиазолы, содержащие пиперидиновые кольца, проявляют некоторое антибактериальное действие как в отношении стафилококка, так и дизентерийной палочки. Антибактериальным действием на дизентерийную палочку представленная группа выгодно отличается от других производных тиазола, содержащих тетрагидропирановые и тетрагидротиапирановые кольца [1].

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР

Поступило 29.11 1984 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куроян Р. А., Маркосян А. Н., Вартамян С. А., Авакьян Дж. А., Оганян Ш. Г. Арм. хим. ж., 36, 9, 603—609, 1983.
2. Куроян Р. А., Маркосян А. Н., Вартамян С. А. Арм. хим. ж., 36, 9, 710—714, 1983.
3. Методы экспериментальной химиотерапии. 109, М., 1971.
4. El-Shukry (i. J. Iraql, Acad., 31, 4, 93—110, 1980.
5. Shukri J., Shubber A., Alchalabi F., Khattifa K. A., Hassar F. K. Iraql J. Sci., 20, 1, 75—86, 1979.
6. Simit J., Muresan A., Pop R. D., Chorean V. Rev. Roum Biochim., 19, 1, 81—84, 1982.