

МИКРОБИОЛОГИЯ

УДК 616.095-616-0.18+547.883-83+547.732:547.8

С. А. Казарян, Г. М. Степанян, Р. В. Пароникян, К. П. Григорян

Антибактериальная активность Zn(II) солей производных нейроаминокислоты ГАМК

(Представлено чл.-кор. НАН РА В.О. Топузяном 28/III 2018)

Ключевые слова: *цинк, γ -аминомасляная кислота, антибактериальная активность.*

Цинк необходим для организма человека так же, как катионы I и II групп периодической системы Д. И. Менделеева, аминокислоты, жирные кислоты, витамины, поскольку они не могут быть синтезированы организмом.

Согласно последним данным цинк оказывает значительное влияние на синтез нуклеиновых кислот и активно участвует в хранении и передаче генетической информации, играя роль своеобразного биологического переключателя.

Цинк является компонентом более 300 металлопротеинов, ингибирует также экспрессию iNOS и, следовательно, образование NO [1, 2].

При экспериментальном дефиците цинка отмечены гипоплазия тимуса и развитие иммунодефицита, главным образом Т-клеточного [3, 4].

Известны данные о противоопухолевой, антиметастатической, антибактериальной, противосудорожной, антиоксидантной активности салицилден-аминокислот и их Cu(II), Mn(II), Co(II), Zn(II), Fe(III) хелатов. Однако литературные данные об антибактериальной активности Zn(II) солей производных нейроаминокислоты ГАМК отсутствуют.

Материалы и методы исследования. Антибактериальная активность Zn(II) солей производных ГАМК [1-6] изучена методами диффузии в агаре и двукратных серийных разведений на мясопептонном бульоне (рН – 7.2-7.4) [7], при бактериальной нагрузке 20 млн. микробных тел на 1 мл среды.

В экспериментах использовали стандартные эталонные штаммы микроорганизмов (Государственный контрольный институт медицинских и биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича, Россия), 2 штамма грамположительных стафилококков, отличающиеся по чувствительности к антибактериальным препаратам, (*Staphylococcus aureus* 209P,

Staphylococcus aureus 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55).

При диффузионном методе растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. В чашки Петри одинакового диаметра разливали расплавленные среды в два слоя.

Для нижнего слоя использовали незасеянные среды в количестве 10 мл, для верхнего слоя – агаровую среду с предварительно засеянной соответствующей тест-культурой. После застывания засеянного агара на его поверхности расставляли стерильные цилиндрики из нержавеющей стали одинакового размера (6×10 мм).

В цилиндрики каждой чашки одновременно пипеткой наносили 0.1мл раствора испытуемых веществ. Учет результатов производили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°С.

В методе серийных разведений на каждый подопытный микроорганизм составляли ряды по 8-10 пробирок, содержащих питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ начиная с концентраций 1000 мкг/мл. Пробирки засевали одинаковым количеством бактериальной взвеси, приготовленной из 18-часовой культуры микроорганизмов. Результаты опытов учитывали визуально по наличию и интенсивности роста микробов после суточной инкубации в термостате при 37°С. За действующую дозу принимали наименьшую концентрацию вещества в мкг/мл, которая в состоянии ингибировать рост микроорганизмов (минимальная ингибирующая концентрация – МИК). В качестве положительного контроля в аналогичных условиях использовали лекарственный препарат фуразолидон [8].

Результаты и обсуждение. Исследования антибактериальной активности Zn(II) солей N-п-алкоксибензоил-γ-аминомаслянной кислоты (ГАМК) методом диффузии в агаре показали, что все изучаемые соединения обладают противомикробными свойствами. При этом соединения с пропокси- и амилоксирадикалами (соед. 3, 4) в отношении *Staphylococcus aureus* 209P проявляют равную с контрольным препаратом – фуразолидоном активность, подавляя рост микробов в зоне диаметром 25 мм (табл. 1).

Данные вещества на остальных штаммах оказывают умеренное действие (15-20 мм). Умеренную активность проявляют также вещества с метокси- и изо-пропоксирадикалами (1, 3) в отношении стафилококков и кишечной палочки (d=17-20 мм).

На штамм *Shigella flexneri* 6858 они оказывают слабое антибактериальное действие (d=12-15 мм). В отличие от указанных соединений вещество с изо-амилоксирадикалом (соед. 5) проявляет слабую активность в отношении всех использованных штаммов (d=11-14 мм).

Таблица 1

N	Название соединения	Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов, Мм			
		S. aureus		Shigella flexneri 6858	E. coli 0-55
		209P	1		
1	Zn(II) соль N-пара-метоксибензоил-γ-аминоасляной кислоты	18	18	13	20
2	Zn(II) соль N-пара-пропокси-бензоил-γ-аминоасляной кислоты	17	17	12	17
3	Zn(II) соль N-пара-изопропоксибензоил-γ-аминоасляной кислоты	25	20	16	15
4	Zn(II) соль N-пара-амиоксилбензоил-γ-аминоасляной кислоты	25	18	15	15
5	Zn(II) соль N-пара-изоамилоксибензоил-γ-аминоасляной кислоты	14	11	14	14
	Фуразолидон	25	24	24	24

Таблица 2

N	Название соединения	МИК, мкг/мл			
		S. aureus		Shigella flexneri 6858	E. coli 0-55
		209P	1		
1	Zn(II) соль N-пара-метоксибензоил-γ-аминоасляной кислоты	250	250	>1000	250
2	Zn(II) соль N-пара-пропоксибензоил-γ-аминоасляной кислоты	250	250	>1000	250
3	Zn(II) соль N-пара-изопропоксибензоил-γ-аминоасляной кислоты	31,7	125	1000	1000
4	Zn(II) соль N-пара-амиоксилбензоил-γ-аминоасляной кислоты	31,7	250	>1000	>1000
5	Zn(II) соль N-пара-изоамилоксибензоил-γ-аминоасляной кислоты	>1000	>1000	>1000	>1000
	Фуразолидон	31,2	31,2	31,2	31,2

В опытах по методу серийных разведений также использовали вышеуказанные 4 штамма. Исследования показали, что соединения с пропокси-, амилоксирадикалами (соед. 3, 4) подавляют рост *Staphylococcus aureus* 209P в концентрации 31,7 мкг/мл. А на *Staphylococcus aureus* 1 МИК данных веществ составляет 125 мкг/мл (табл. 2). Соединения с метокси- и изо-пропоксирадикалами (1, 3) подавляют рост стафилококков и кишечной палочки в концентрации 250 мкг/мл. В отношении *Shigella*

flexneri 6858 указанные вещества проявляют активность в концентрации \geq 1000 мкг/мл. Следует отметить, что изученные соединения на стафилококках и кишечной палочке значительно уступают по активности контрольному препарату – фуразолидону (d=24-25мм), МИК=31.2 мкг/мл.

Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что целесообразно продолжать поиски новых высокоэффективных веществ в ряду Zn(II) солей N-п-алкоксибензоил- γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Институт тонкой органической химии им. А. Мнджояна
e-mail: sedrham@yahoo.com

С. А. Казарян, Г. М. Степанян, Р. В. Пароникян, К. П. Григорян

**Антибактериальная активность Zn(II) солей производных
нейроаминокислоты ГАМК**

Показано, что испытываемые Zn(II) соли производных ГАМК обладают антибактериальными свойствами как в отношении грамположительных *Staphylococcus aureus* (209P, 1), так и грамотрицательных (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55) микроорганизмов. При этом пропокси- и амилоксипроизводные ГАМК проявляют равную с фуразолидоном активность (d=25 мм) на штамме *Staphylococcus aureus* 209P.

**Ս. Հ. Ղազարյան, Հ. Մ. Ստեփանյան, Ռ. Վ. Պարոնիկյան,
Կ. Պ. Գրիգորյան**

**Ներդրամինաթթվի ածանցյալների Zn(II) աղերի
հակամանրէային ակտիվությունը**

Ցույց է տրված, որ ուսումնասիրված γ -ամինակարագաթթվի Zn(II) որոշ աղեր ցուցաբերում են հակամանրէային ակտիվություն թե՛ գրամդրական (*Staphylococcus aureus* 209P, 1) և թե՛ գրամբացասական (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55) մանրէների նկատմամբ: Պարզվել է, որ այդ շարքում *Staphylococcus aureus* 209P-ի նկատմամբ ֆուրազոլիդոնին հավասար ակտիվություն են ցուցաբերում γ -ամինակարագաթթվի, պրոպոքսի և ամիլոքսի ածանցյալները:

**S. H. Ghazaryan, H. M. Stepanyan, R. V. Paronikyan,
K. P. Grigoryan**

**Antibacterial activity of Zn(II) Salts of Neuroamino Acid
Derivatives GABA**

It has been shown that Zn (II) salts of GABA derivatives have antibacterial properties both in relation to Gram-positive *Staphylococcus aureus* (209p, 1) and Gram-negative (*Shigella flexneri* 6858, *Esherichia coli* 0-55) microorganisms. At the same

time, propoxy- and amyloxy derivatives of GABA show an activity equal to that of furazolidone (d = 25 mm) on the Staphylococcus aureus 209P strain.

Литература

1. *Crouch P.K., Kensler T. W., Oberley L. W., Sorenson J. R. J.* In: Karlin, K.D., Zubieta, J. Eds. Biological J. Inorganic Copper Chemistry. Guilderland, New York. Adenine Press. 1985. P.139-157.
2. *Sorenson J. R. J.* In: Biology of copper complexes, Synthesis and Biological Activity of Some Copper-Tridentate Schiff Bases. 1985. P. 533-540.
3. *Ghangbin, Wang; Ma, Shikim; Jinling, Wang; Fangming, Mino* – Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem. 199. V. 19. № 6. P. 1023-1031.
4. *Zhang L.M., Croix C. St., Cao R. et al.* – Exp. Biol. and Med. 2006. V. 231. № 9. P.1507-1515.
5. *Minasyan S. H., Ghazaryan S. H., Tonoyan V. J., Bajinyan S. A., Grigoryan K. P., Greenaway F. T., Sorenson J. R. J.* – Inorganic, Metal-Organic and Nanometal Chemistry. 2006. V. 36. № 5. P. 425-434.
6. *Казарян С. А., Пароникян Р. Г., Экмекджян Э. А., Тадевосян А. А., Григорян К. П., Карапетян А. Г.* – Кровь. 2012. Т. 13. № 1. С. 46-49.
7. *Казарян С. А., Степанян Г. М., Пароникян Р. В., Григорян К. П.* – Доклады НАН РА. 2017. Т. 117. № 3. С. 259-264.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А. Н. М Медицина. 2012. С. 509-525.
9. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. М. Новая волна. 2010. 851 с.