

բութան համար: Նշված է տարբեր պաթոլոգիաների կլինիկական և ֆարմակոլոգիական ընդհանրությունը: Ցույց է տրված, որ այդ հիվանդությունների ժամանակ բուժական էֆեկտը պայմանավորված է համեմատաբար սակավաթիվ ստրուկտուր-ֆունկցիոնալ բլոկների կարգավորմամբ: Բացահայտված է, որ վերջիններս կազմակերպում են թվով ավելի սահմանափակ բլոկային կոմպլեքսներ և սուպերբլոկներ, որոնց գործունեության խախտումը առաջացնում է հիվանդագին փոփոխություններ: Պարզված է, որ բջի կենսագործունեության համար այդ սուպերբլոկները ունեն ունիվերսալ նշանակություն: Առաջ է քաշված և հիմնավորված բջի ակտիվության կարգավորման կոնտրէֆեկտոր և պրոէֆեկտոր սիստեմների կոնցեպցիան:

V. T. IVASHKIN, H. A. MINASSIAN

ON THE CONTREFFECTORY AND PROEFFECTORY SYSTEMS OF THE CELLULAR ACTIVITY REGULATION

The analysis of pharmacologic preparations, used at the treatment of most frequent nononcologic and noninfectious diseases, is carried out. It is shown, that the therapeutic effect at these diseases is achieved by regulation of comparatively little quantity of universal functional blocks. It is revealed that they in their turn are organized into lesser quantity of block complexes and superblocks, and the disturbance of their activity results in the development of pathologic changes. The universal significance of these superblocks in the regulation of the cellular functions is established.

The concept of contreffectory and proeffectory systems of regulation of the cellular activity is discussed.

УДК 615.679.9+576.809.7

Г. А. ЧУХАДЖЯН, Ф. А. САРКИСЯН, К. М. КОЧАРЯН, Г. А. ОВЕЯН,
А. Х. МАШИНЯН, С. А. КАРАПЕТАН

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ АНТИБИОТИКОВ

Физико-химическими методами установлено, что сохранение антибактериальной чувствительности стабилизированных водных растворов антибиотиков обусловлено образованием комплекса антибиотиков с пленкообразователями и стабилизаторами.

Одной из актуальных проблем современной фармакотерапии является пролонгирование действия лекарственных веществ, более длительное сохранение активности нестойких препаратов. Известно, что антибиотики имеют умеренную стабильность или вовсе нестабильны в воде, и удлинение сроков хранения водных растворов антибиотиков имеет огромное практическое значение. Так, исследованиями ряда ученых показано, что длительность сохранения активности антибиотиков, приготовленных на поливиниловом спирте, в 2—4 раза больше по сравнению с водными растворами, хотя и различна для разных антибиотиков [4]. Введение пенициллина в растворе поливинилпирро-

лидола позволяет обнаружить антибиотик в крови подопытных животных в течение 24 ч., а стрептомицин—в течение 72 ч. [3].

Цель настоящей работы—изучение антибактериальной активности стабилизированных водных растворов антибиотиков, предназначенных для приготовления дублированных самоклеющихся биосовместимых полимерных пленок, технология которых описана ранее [8].

Материал и методы

Разработка метода получения стабильных водных растворов антибиотиков сводилась к испытанию ряда специфических для антибиотиков стабилизаторов-восстановителей. В качестве стабилизаторов для водных растворов антибиотиков были испытаны: ронгалит- Na (натриевая соль формальдегидсульфокислоты), сульфат-, тиосульфат Na , Na -ЭДТА, брий-35-полимер (оксипропилированный лауриновый спирт), краун-эфиры типов 6, 15, 18. Антибактериальная чувствительность антибиотиков мономицин и цефопорин в водных растворах, содержащих вышеперечисленные стабилизаторы, нами определялась микробиологическим методом серийных разведений в плотной питательной среде [2]. Для исследования активности антибиотиков в качестве тест-культуры использовали бульонную культуру в ранней стационарной фазе роста из расчета 10 млн микробных тел на 1 мл, а питательной средой служил агар со 110—130 мг% аминного азота, pH 7,2—7,4. Основным раствором содержал в 1 мл 10 мг антибиотика и вышеперечисленные стабилизаторы. Из основного раствора для каждого антибиотика готовилась серия из 10 разведений с понижающейся концентрацией антибиотика: 1024, 512, 256, 128, 32, 16, 8, 4, 2 мкг/мл. Параллельно готовились водные растворы антибиотиков в тех же разведениях. Чашки с разведениями антибиотиков и нанесенной культурой инкубировались при 37°С 16—24 ч. За минимальную подавляющую концентрацию (МПК) принимали наименьшую концентрацию антибиотика, вызывающую полную задержку роста микробов (в мкг/мл). Культуры, устойчивые к 16 мкг/мл и ниже, считаются чувствительными к минимальной концентрации антибиотика.

Результаты и обсуждение

Результаты микробиологического исследования водных растворов и стабилизированных водных растворов антибиотиков, приведенные в таблице, показали, что МПК мономицина в стабилизированном водном растворе с вышеуказанными стабилизаторами равна 8 ед/мл в течение 36 месяцев. Лишь в отношении водного раствора мономицина, стабилизированного краун-эфирами типов 15, 18 и тиосульфатом Na , имеется рост на поверхности агара во всех разведениях спустя 20 месяцев после запаивания. Что касается водного раствора мономицина, то через месяц после запаивания на поверхности агара наблюдается рост во всех разведениях. Для стабилизированных водных растворов цефопорина его МПК, при которой отсутствует рост штамма на поверхности агара, также равна 8 ед/мл в течение 6 меся-

цев после стабилизации ронгалитом-Na. В присутствии же остальных стабилизаторов на поверхности агара наблюдается рост во всех разведениях. Наблюдения за МПК цепорина в водном растворе показали, что спустя 20 дней после запаивания на поверхности агара наблюдался рост во всех разведениях.

Активность стабилизированных водных растворов антибиотиков (в ед/мл)

Антибиотик	Стабилизатор	МПК	Срок действия антибиотика, мес.
Мономицин	краун-6	8	36
	краун-15	16	19
	краун-18	16	19
	ронгалит-Na	8	36
	сульфат-Na	8	36
	тиосуль.-Na	16	19
	Na-ЭДТА	8	36
	брий-35	8	36
Мономицин (водный раствор)		рост во всех разведениях спустя 1 мес. после запаив.	
Цепорин	ронгалит-Na	8	6 месяцев
	Na-ЭДТА		
Цепорин	сульфат-Na	рост во всех разведениях спустя 6 месяцев после запаивания	
	тиосуль.-Na		
Цепорин (водный раствор)		рост во всех разведениях спустя 20 дней после запаивания	

Все сказанное позволяет заключить, что сохранение антибактериальной чувствительности стабилизированных водных растворов антибиотиков свидетельствует об образовании комплекса стабилизаторов, пленкообразователей с антибиотиками. Так, исследованиями ряда ученых показано усиление антибактериальной активности антибиотиков, присоединенных ионной связью к полимерам. И наоборот, присоединение антибиотиков к полимерам ковалентными связями приводит к полной утрате антибактериальной чувствительности [1, 5, 9, 10].

Проведенные нами физико-химические исследования стабилизации водных растворов антибиотиков (цепорина, мономицина, канамицина) методом спектрального анализа в ультрафиолетовой и видимой областях [6, 7] показали, что добавление ронгалита-Na к водному раствору цепорина приводит к образованию соединения с более высокой энергией перехода электрона (спектр поглощения антибиотиков сдвигается в коротковолновую область), что обусловлено образованием водородных связей между этими реагентами при химическом взаимодействии. Иная картина наблюдается при добавлении

ронгалита-Na, а также краун-6-эфира к водному раствору мономицина и канамицина. При этом наблюдается более прочное взаимодействие между антибиотиками и стабилизаторами, которое носит как качественный, так и количественный характер, что, по всей видимости, обусловлено связыванием более одного центра аминогликозида, являющегося структурным кольцом этих антибиотиков, с стабилизаторами. Этим же объясняется более длительная стабилизация (более 36 месяцев) водных растворов вышеуказанных антибиотиков. При сочетании ронгалита-Na и краун-6-эфира наблюдается эффект кооперативного действия.

Кафедра общей и биоорганической химии
Ереванского медицинского института

Поступила 16/V 1988 г.

Գ. Ա. ՉՈՒԿԻԱՅԱՆ, Յ. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Կ. Մ. ԲՈՉԱՐԻԱՆ, Գ. Ա. ՀՈՎԵՅԱՆ,
Հ. Խ. ՄԱՇԻՆԻԱՆ, Ս. Ա. ԿԱՐԱՊԵՏԻԱՆ

ՀԱԿԱՐԻՈՏԻԿՆԵՐԻ ԿԱՅՈՒՆԱՑՎԱԾ ՋՐԱՅԻՆ ԼՈՒՇՈՒՅԹՆԵՐԻ ՀԱԿԱՐԱՎՍԵՐԻԱԼ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բերված են հակաբիոտիկների կայունացված ջրային լուծույթների հակաբակտերիալ ակտիվության ուսումնասիրության արդյունքները ֆիզիկաքիմիական մեթոդներով: Ցույց է տրված, որ հակաբիոտիկների կայունացված ջրային լուծույթների հակաբակտերիալ ակտիվության պահպանումը պայմանավորված է թաղանթազույցողների և կայունացուցիչների հետ հակաբիոտիկների կոմպլեքսագոյացմամբ:

G. A. CHOUKHAIJIAN, F. A. SARKISSIAN, K. M. KOCHARIAN, G. A. HOVEYAN
A. Kh. MASHINIAN, S. A. KARAPETIAN

THE STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ANTIBIOTIC'S STABILIZED AQUEOUS SOLUTIONS

By the physicochemical methods it is established that the preservation of the antibacterial sensibility of the antibiotics' stabilized aqueous solutions is due to the organization of the antibiotics' complex with the film-formators and stabilizers.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеева М. Г., Вакуленко Н. А. Антибиотики, 1972, 17, 1, с. 70.
2. Змушко Л. С., Адарченко А. А. Методические рекомендации. Минск, 1974.
3. Майчук Ю. Ф. Офтальмол. ж., 1964, 5, с. 350.
4. Майчук Ю. Ф. Антибиотики в офтальмологии. М., 1973.
5. Снежко В. А., Самойлова Л. Н. Антибиотики, 1972, 17, 1, с. 48.
6. Фрайфелдтер Д. В кн.: Физическая биохимия, М., 1980, с. 393.
7. Чанг Р. В кн.: Физическая химия с приложениями к биологическим системам. М., 1980, с. 191.
8. Чухаджян Г. А., Саркисян Ф. А., Кочарян К. М. и др. Арм. хим. журнал, 1984, 37, 9, с. 586.
9. Tso W., Fung W. P. Inorg. chem. acta, 1930, 33, 46.
10. Tso W., Fung W. P. Ibid, 1981, 55, 129.