

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ФУНГИСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДИНИЛ-9-ТИОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

М.В. Савохина,

*Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, 61002, Украина*

Изучение антимикробной активности замещенных солей акридинил-9-тиоуксусных кислот проведено на коллекции индикаторных тест-штаммов микроорганизмов. Антибактериальная и фунгистатическая активность оценивалась по минимальной подавляющей концентрации.

На спектр и силу антибактериальной и фунгистатической активности оказывает влияние введение различных заместителей в молекулу акридинил-9-тиоуксусных кислот.

Среди 55 исследованных веществ соединение 14 обладает наиболее выраженной антимикробной активностью, которая сопоставима с активностью эталонных препаратов.

ВВЕДЕНИЕ

Открытие антимикробных средств и внедрение их в клиническую практику, несомненно, стало одним из величайших достижений медицины XX века. Однако история клинического использования антимикробных средств отнюдь не представляет собой поступательное движение «от победы к победе». Более того, в 90-е годы XX в. человечество оказалось перед лицом серьезной угрозы: быть вновь отброшенным в доантибиотическую эру.

За долгие годы клинического использования антимикробных средств многие штаммы микроорганизмов выработали устойчивость к их действию [2,6,9].

Борьба с резистентностью, по мнению экспертов ВОЗ, должна стать национальным приоритетом. Обязательными компонентами этой борьбы являются мониторинг за распространением резистентности и разработка новых антибактериальных препаратов. Поиск новых антимикробных и фунгицидных средств продолжается среди различных классов химических веществ [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования являлась оценка антибактериальной и фунгицидной активности впервые синтезированных веществ производных акридина как источника потенциальных лекарств синтетического происхождения [1,4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценку антибактериальной и фунгицидной активности впервые синтезированных веществ производных акридина проводили в соответствии с методическими рекомендациями Фармакологического комитета.

Изучение антимикробной активности замещенных солей акридинил-9-тиоуксусных кислот проведено на коллекции индикаторных тест-штаммов микроорганизмов, полученных из музея животных культур Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Тарасевича

(Москва) и Института усовершенствования врачей (Санкт-Петербург). Коллекция включала следующие штаммы:

1 Штаммы бактерий: *Staphylococcus aureus* - золотистый стафилококк, *E.Coli* - кишечная палочка, *S.Typhi* - палочка брюшного тифа, *Shigella flexneri*-дизентерийная палочка, *B. Antracoides* - антракоид, *Proteus vulgaris* - вульгарный протей, *Pseudomonas aureginosa* - синегнойная палочка.

2 Штаммы грибов: *Candida spp.* - дрожжеподобные грибы рода Кандида, *Microsporium lan.* - возбудитель микроспорий, *Trich. Mentagrophytes* - возбудитель трихофитий, *Aspergillus niger* - возбудитель аспергиллы.

Для культивирования бактерий использовали бульон Хоттингера (рН 7,2-7,4), а для грибов - среду Сабуро (рН 6,0-6,8).

Антимикробная и фунгистатическая активность оценивалась по минимальной подавляющей концентрации (МПК) - наименьшему количеству вещества, которое полностью задерживало рост бактерий или грибов после выращивания.

Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили общепринятым методом серийных разведений с коэффициентом 2 в жидкой питательной среде. С этой целью готовилось исходное разведение испытуемого соединения с концентрацией 500 мкг в 1 мл питательной среды (бульон Хоттингера).

В дальнейшем проводилось последовательное двукратное разведение, в результате чего в 1 мл питательной среды содержалось 250, 125, 62,5, 31,25 и т.д. мкг вещества.

Эталоном сравнения служили ампициллин, фарингосепт и нистатин [3,5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в табл.1 и на рис.1.

Установлено, что большинство синтезированных калиевых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соед. 1-10) подавляет рост золотистого стафилококка, кишечной палочки, палочки брюшного тифа, спор антракоида и дрожжеподобного грибка при МПК 125-250 мкг/мл. Антимикробная активность (62,5 мкг/мл) соединения 9 в отношении спор антракоида является важным фактором, поскольку антракоид относится к спорноспособным формам, устойчив к воздействию температуры и способен сохраняться в организме как патогенный микроорганизм, вызывающий поражение внутренних органов человека [7].

Среди морфолиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соед.11-22) большинство веществ обладают умеренной антимикробной активностью. Наибольший антимикробный эффект оказывает соединение 14, которое при минимальной подавляющей концентрации 62,5-125 мкг/мл подавляет рост золотистого стафилококка, кишечной палочки, палочки брюшного тифа, дизентерийной палочки, антракоида, вульгарного протей, возбудителя трихофитии и аспергиллы. В структуре молекулы акридинил-9-тиоуксусных кислот это соединение во 2-м положении акридинового фрагмента содержит атом хлора. Перемещение атома хлора со 2-го положения акридинового фрагмента в 3-е (соед.15) и 4-е (соед.18) приводит к уменьшению активности.

Соединения 19-22, содержащие нитрогруппу в структуре молекулы акридинового кольца, подавляют рост бактерий золотистого стафилококка, кишечной палочки, палочки брюшного тифа, дрожжеподобных грибов и возбудителя микроспории, минимальная подавляющая концентрация которых находится в пределах от 125 до 250 мкг/мл.

Таблица 1 – Антибактериальная и фунгистатическая активность солей акридинил-9-тиоуксусных кислот

Номер соединения	Штаммы микроорганизмов										
	St. aureus	E. coli	S. typhi	Sh. Flexneri	B. Anhracoides	Ps. Aeruginosa	Pr. Vulgaris	C. albicans	M. Lanosum	T.Mentagrap hytes	As. niger
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	250	250	250	+	125	125	125	+	+	+	+
2	250	250	250	125	+	+	+	+	250	+	250
3	250	250	250	125	+	+	+	+	250	+	250
4	+	+	+	125	250	+	125	+	+	250	250
5	+	+	+	+	125	-	250	+	+	+	+
6	250	250	250	125	+	+	+	250	250	250	125
7	125	250	250	250	125	-	250	125	-	250	250
8	250	+	250	250	250	125	250	+	+	+	+
9	125	125	125	125	62,5	250	125	250	250	125	500
10	125	125	250	125	250	-	250	-	250	250	-
11	62,5	125	62,5	62,5	125	125	125	250	125	125	250
12	125	62,5	62,5	125	62,5	125	62,5	500	250	125	250
13	62,5	125	125	62,5	125	250	250	125	125	250	-
14	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	250	125	250	125	125	250
15	125	125	125	125	250	+	+	+	+	250	250
16	125	+	+	+	+	250	125	-	250	250	250
17	250	125	125	250	250	250	-	-	250	-	250
18	125	125	+	125	250	125	125	125	125	+	+
19	250	+	250	+	+	250	+	+	250	+	250
20	250	125	250	250	125	250	125	250	125	250	125
21	250	+	+	250	+	+	250	+	250	+	-
22	125	125	250	125	250	250	125	250	125	125	250
23	250	+	250	+	+	125	250	125	250	125	+
24	125	125	62,5	250	125	250	125	250	125	250	125
25	62,5	62,5	125	125	62,5	125	250	125	+	250	125
26	250	125	250	250	125	250	125	250	125	250	125
27	250	125	250	250	125	250	125	250	125	250	125
28	125	62,5	125	125	125	62,5	250	+	125	250	250
29	250	250	125	250	250	125	125	125	250	250	+
30	125	250	125	125	125	250	250	250	250	+	+
31	125	125	250	250	250	250	250	125	250	250	500
32	250	+	125	250	125	250	250	125	250	125	500
33	250	125	250	250	125	250	125	250	125	250	125

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
34	125	+	125	125	125	250	250	+	125	250	250
35	125	62,5	250	125	250	250	125	125	125	250	250
36	125	125	125	250	250	125	125	250	250	125	250
37	62,5	125	62,5	31,25	125	125	62,5	250	125	125	250
38	62,5	125	125	250	250	125	125	250	250	250	250
39	125	62,5	125	125	-	-	250	250	-	250	125
40	250	125	250	+	250	+	250	+	250	250	-
41	250	250	250	125	125	62,5	250	250	125	125	250
42	250	125	125	62,5	125	250	125	125	250	250	250
43	250	250	+	+	+	+	250	250	125	125	250
44	250	-	250	250	-	250	+	+	+	+	+
45	250	250	125	125	250	500	250	125	250	250	250
46	250	-	250	125	+	250	250	125	125	-	125
47	125	250	125	62,5	250	250	125	250	250	125	250
48	62,5	125	125	125	250	250	-	250	250	125	-
49	125	62,5	250	125	250	250	125	125	125	250	250
50	125	125	125	250	250	125	125	250	250	125	250
51	62,5	125	62,5	31,25	125	125	62,5	250	125	125	250
52	250	250	250	125	125	125	250	250	125	125	250
53	250	125	125	62,5	125	250	125	125	250	250	250
54	250	250	250	250	250	125	250	250	125	125	250
55	250	500	250	250	250	250	+	250	250	125	500
Фарингосепт	63	128	16,2	125	250	250	125	-	-	-	-
Ампициллин	63	125	32,2	125	250	63	-	-	-	-	-
Нистатин	-	-	-	-	250	250	250	250	62,5	62,5	62,5

Примечание: “-“ - соединение не испытано, “+” - соединение в концентрации 500 мкг/мл не подавляет роста бактерий и грибов

Выраженный антимикробный эффект проявили пиперидиновые соли акридинил-9-тиоуксусных кислот (соед.23-33). Среди этих солей наибольший антимикробный эффект оказывает соединение 25, содержащее во втором положении акридинового кольца атом хлора. Данное вещество подавляло рост

золотистого стафилококка, кишечной палочки, палочки брюшного тифа, вульгарного протей, дрожжеподобных грибов и возбудителя микроспории при минимальной подавляющей концентрации 62,5-125 мкг/мл. Перемещение атома хлора со 2-го положения (соед.15) акридинового фрагмента в 3-е (соед.26) и 4-е (соед.29) приводит к уменьшению антимикробной активности. МПК этих веществ находится в пределах от 125 до 250 мкг/мл.

В ряду замещенных диэтиламиновых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот (соед.34-45) выявлены соединения, которые обладают умеренной антибактериальной и противогрибковой активностью, задерживая рост бактерий и грибов в МПК 125-250 мкг/кг. Антимикробная активность соединений 37 и 38 находится в пределах 62,5-250 мкг/кг. Перемещение атома хлора со 2-го (соед.37) и 3-го положения (соед.38) в 4-е положение молекулы акридинил-9-тиоуксусных кислот приводит к уменьшению антимикробной активности.

Соединение 42 имеет в 6-м положении молекулы акридинового фрагмента нитрогруппу, а во 2-м положении – оксигруппу, подавляет рост бактерий *E.coli*, *S.typhi*, *Sh.flexneri*, *Pr.vulgaris*, *C.albicans*, *T.mentagrophytes* и *As.niger*.

Умеренную антимикробную активность проявили диэтиламиноэтанольные соли акридинил-9-тиоуксусных кислот (соед. 46-55). Так, соединение 48, содержащее во 2-м положении атом хлора, подавляет рост большинства штаммов. Перемещение атома хлора со 2-го (соед.48) и 3-го положений (соед.49) в 4-е положение (соед.50) молекулы акридинил-9-тиоуксусных кислот приводит к уменьшению антимикробной активности.

Замещение в 4-м положении атома хлора (соед.50) на метоксильную группу (соед.51) способствует снижению антибактериальной активности. Замена атома водорода в 6-м положении акридинового фрагмента на нитрогруппу (соед.52, 53), а также перемещение нитрогруппы с 6-го положения в 7-е положение (соед. 54, 55) приводит к уменьшению антибактериальных свойств. Перемещение метоксигруппы со 2-го положения (соед. 54) в 4-е (соед.55) молекулы акридинового кольца не оказывает существенного влияния на антимикробную активность.

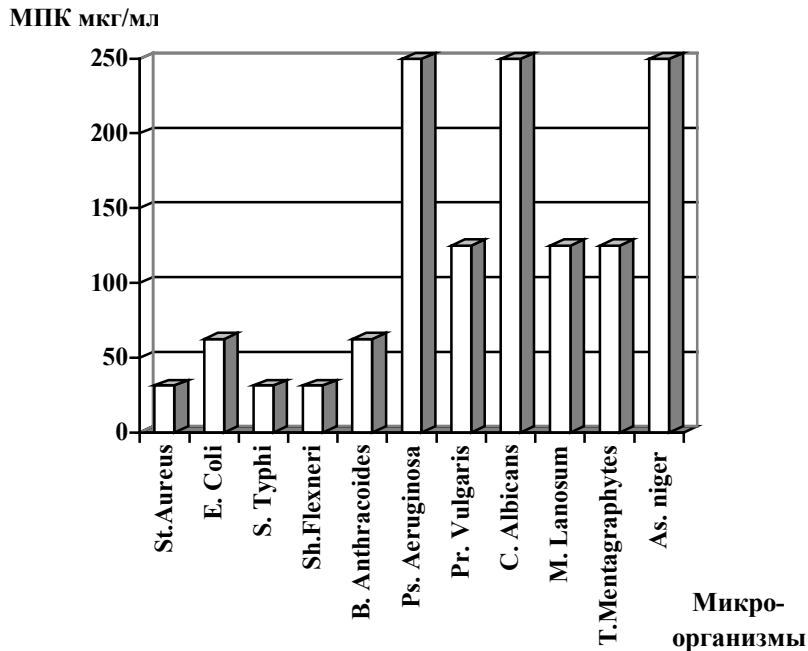


Рисунок 1 – Антимикробная активность соединения 14

Таким образом, среди всех 55 исследованных веществ соединение 14 обладает наиболее выраженной антимикробной активностью. Спектр его антимикробной активности сопоставим с эталонными препаратами сравнения, а в некоторых случаях и превосходит антимикробную активность ампициллина и фарингосепта.

На спектр и силу антибактериальной и фунгистатической активности оказывает влияние введение различных заместителей в молекулу акридинил-9-тиоуксусных кислот. Установленная зависимость антибактериальной и противогрибковой активности среди новых впервые синтезированных акридинил-9-тиоуксусных кислот используется при дальнейшем проведении целенаправленного синтеза биологически активных веществ среди замещенных акридинового ряда.

ВЫВОДЫ

1 Соединение 14 (морфолиновая соль 2-хлоракридинил-9-тиоуксусной кислоты) при МПК 31,25 мкг/мл подавляет рост золотистого стафилококка, палочки брюшного тифа и дизентерийной палочки, а при МПК 62,5 мкг/мл подавляло рост кишечной палочки и спор антракоида. Антимикробные свойства соединения 14 сопоставимы с фарингосептом и ампициллином.

2 Дальнейший поиск антимикробных средств в ряду впервые синтезированных солей замещенных акридинил-9-тиоуксусных кислот является перспективным для отбора наиболее активных веществ для доклинического изучения.

SUMMARY

The study of antimicrobial activity replaced acridinyl-9-thioacetic of acids is conducted on collection of indicator doughs-cultures of microorganisms. Antibacterial and fungistatistical activity was estimated by minimum overwhelming concentration.

On a spectrum and force of antibacterial and fungistatistical activity has influence the introduction of different deputies to the molecule acridinyl-9-thioacetic acids.

Among 55 explored matters, the connection number 14 possesses the most expressed antimicrobial activity which is comparable with activity of standard preparations.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акридин – основа для создания лекарственных средств / А.К.Сухомлинов, Д.К.Шаха, Э.Г.Сычева и др. // Фармац. журн.-1984.-№1.-С.29-34.
2. Березняков И.Г. Резистентность микробов к антибиотикам //Клин. антибиотикотерапия. – 1999. – №1. – С.27-31.
3. Методы экспериментальной химиотерапии: Практ.руководство / Под ред. Г.Н.Першина.- М, 1971.-537 с.
4. Савохина М.В. Первичная фармакологическая оценка калиевых и аммониевых солей акридинил-9-тиоуксусных кислот // Лекарства-человеку. – Харьков, 2002. – Т.17, №1. – С.119-121.
5. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам / М.О.Бригер, Е.А.Ведьмина, В.В.Володавец /Под ред.М.О. Бригера.-3-е изд., перераб. и доп.- М.:Медицина, 1992.-462 с.
6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – М.: РЦ «Фармединфо», 2000.
7. Шапіто А.В. Актуальні проблеми клінічної мікробіології у неінфекційній клініці // Лаб. діагностика. – 1997. – №1. – С.51-60.
8. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy 1999.29th.Hyde Park (VT):Antimicrobial Therapy, Inc.,1999.
9. Stelling J.M., O'Brien T.F. Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. Clinical infections Diseases 1997; 24 (Suppl. 1). – P. 157-68.

М.В. Савохина, канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакотерапии Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Поступила в редакцию 18 июня 2007 г.