

УДК 615.281:547.831.7

Б. М. Галкін¹, д-р біол. наук, проф., Я. В. Ляліков¹, асп.,
Л. М. Вострова², канд. хім. наук, ст. наук. співроб.,
М. В. Гренадьорова², наук. співроб., Л. Г. Кладько², наук. співроб.
Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
¹кафедра мікробіології і вірусології,
²проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських засобів,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ НОВИХ СУЛЬФАМІДІВ

Досліджено антимікробну активність низки нових синтетичних сульфамідів по відношенню до клітин *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*. Встановлена більш висока антибактеріальна активність нових аналогів сульфамідів в порівнянні зі стрептоцидом. Похідні, які мають у четвертому положенні нуклеофільні замісники, більш інтенсивно пригнічують ріст тест-штамів.

Ключові слова: сульфаміди, антимікробна активність.

Останнім часом зростання антибіотикорезистентності мікроорганізмів дуже загострило проблему пошуку принципово нових антибактеріальних засобів [1]. Одним з перспективних наукових напрямків є вивчення взаємодії похідних сульфаніламідів з мікробними клітинами [2]. Дослідження ряду літературних джерел показали наявність у даної групи сполук інгібуючої активності по відношенню до мікроорганізмів [3,4]. Однак, відмінності в будові клітинної стінки можуть обумовлювати різну чутливість бактерій до дії сульфамідів [5]. У зв'язку з цим метою даної роботи було порівняльне вивчення впливу нових синтетичних аналогів сульфамідів на грам-позитивні і грамнегативні бактерії.

Матеріали і методи

Об'єктами дослідження слугували клітини *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*. В експериментах використовували добові культури мікроорганізмів, які вирощували на скошеному м'ясопептонному агарі (МПА) в пробірках.

Антимікробну активність сульфамідів визначали модифікованим методом серійних розведень [6]. Суспензію мікроорганізмів отримували шляхом змиву добової культури з поверхні скошеного МПА. Густина змиву визначали за стандартом мутності ГКІ № 10, доводили стерильним фізіологічним розчином до густини 1000 кл/мл та вносили по 50 мкл в пробірки, що містили по 1 мл стерильного середовища Гісса без індикатора.

У дослідах вивчали вплив наступних нових аналогів сульфаніламідів:

N-(1-Н-бензотіазол-2-іл)-фенілсульфамід (1), N-(1-Н-бензотіазол-2-іл)-4-бром-фенілсульфамід (2) та N-(1-Н-бензотіазол-2-іл)-4-нітро-фенілсульфамід (3). Концентрації сполук становили 10, 20 та 40 мкМ.

Антимікробну активність досліджуваних сполук оцінювали за наявності інгібування росту бактерій у рідкому середовищі. Інтенсивність росту визначали спектрофотометрично на СФ "Spekol-10" після 24 годин інкубації при 37 °С. Контролем слугували рідкі культури мікроорганізмів, які не піддавали впливу сульфаніламідів. Активність нових сполук порівнювали з дією відомого сульфаніламідного препарату — стрептоциду.

Результати та їх обговорення

При вивченні дії нових синтетичних сульфамідів використовували три штами бактерій — *Staphylococcus aureus* ОГУ 223, *Escherichia coli* ОГУ 206 та *Pseudomonas aeruginosa*, з колекції мікроорганізмів кафедри мікробіології і вірусології ОНУ. Всі ці штами є полірезистентними до антибіотиків, що найбільш часто застосовуються в клінічній практиці.

Серед трьох нових сульфамідів сполука 1 є базовою структурою, яка в випадках сполук 2 і 3 була модифікована за рахунок введення у четверте положення молекули додаткових замісників: бром та нітрогрупи, відповідно.

Отримані результати (рис. 1-3) показують, що усі досліджувані сполуки здатні інгібувати ріст тест-мікроорганізмів. Дані, представлені на рис. 1, свідчать про найбільшу активність нових похідних по відношенню *S. aureus* у концентраціях 20 і 40 мкМ. Ріст стафілококу при цьому пригнічується удвічі. Однак суттєвою також була дія речовини 1 в концентрації 10 мкМ.

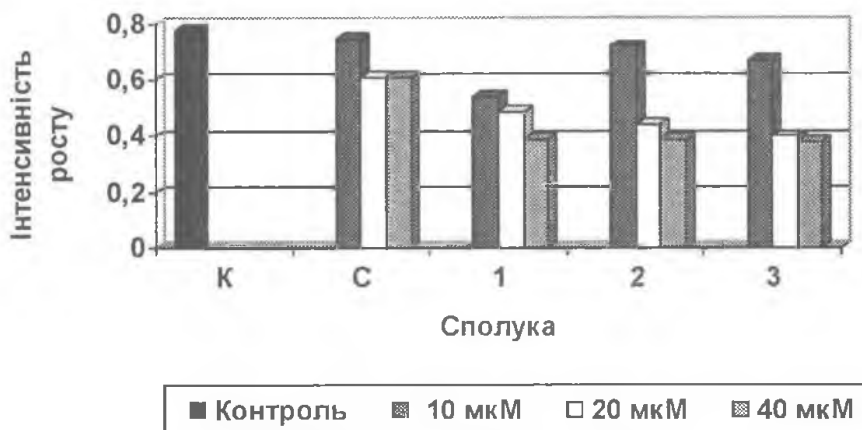


Рис. 1. Інтенсивність росту (E_{540}) культури *Staphylococcus aureus* в присутності різних концентрацій стрептоциду (С) і нових сульфамідів (1-3).

Найбільш активними по відношенню до кишкової палички виявилися сполуки 2 та 3, які вже у мінімальній концентрації удвічі знижували її ріст (рис. 2). Цікаво, що підвищення концентрації цих похідних в поживному середовищі практично не викликало посилення ефекту.

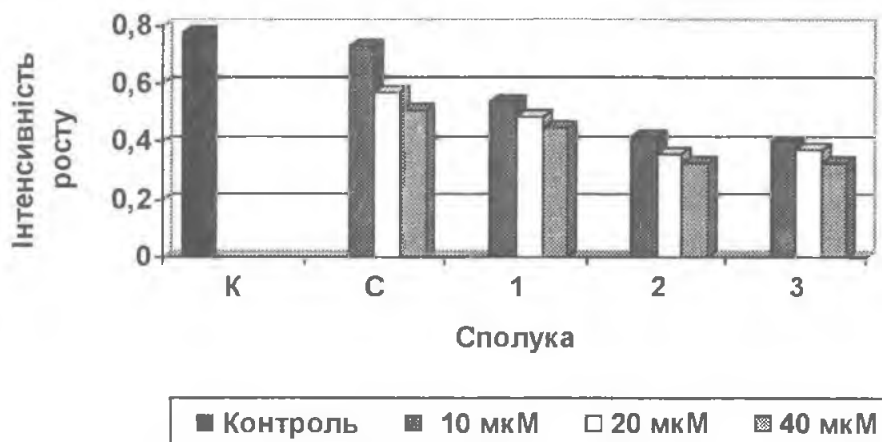


Рис. 2. Інтенсивність росту (E_{540}) культури *Escherichia coli* в присутності різних концентрацій стрептоциду (С) і нових сульфамідів (1-3).

P. aeruginosa виявилися найбільш чутливою до досліджуваних сульфамідів (рис. 3). У цьому випадку речовини 2 та 3 у концентрації 40 мкМ інгібували ріст на 62,5 %.

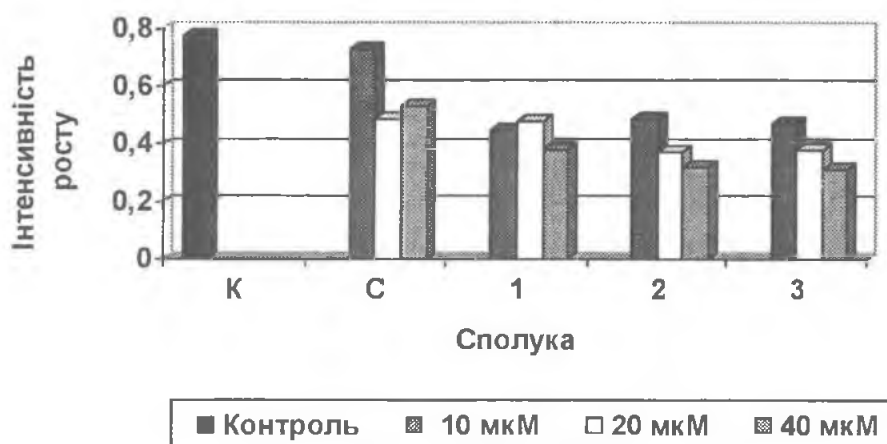


Рис. 3. Інтенсивність росту (E_{540}) культури *Pseudomonas aeruginosa* в присутності різних концентрацій стрептоциду (С) і нових сульфамідів (1-3).

Найменшу активність в цих дослідах зареєстровано у препараті порівняння — стрептоциду. У максимальній концентрації він пригнічував ріст стафілококу лише на 15 %, а ріст *E. coli* та *P. aeruginosa* — приблизно на 30 %.

Таким чином, отримані дані свідчать про найбільшу чутливість до всіх досліджуваних сполук, у тому числі і до стрептоциду, грамнегативних бактерій. Оскільки в роботі було використано лише по одному штаму кожного з видів для підтвердження цього в подальшому необхідно вивчити активність нових сульфамідів відносно більшого числа штамів, як колекційних, так і клінічних. Одержані результати підтверджують доцільність хімічної модифікації четвертого положення молекули N-(1-Н-бензомідазол-2-іл)-фенілсульфаміду за рахунок введення нуклеофільних замісників. Ціуавим є також вивчення механізмів дії нових похідних та процесів їх метаболізму у

мікробних клітинах, так як у разі сполук 2 і 3 можна очікувати не тільки інгібування синтезу нуклеїнових кислот за рахунок впливу на дигідрофтератсинтетазу, але і додаткових ефектів гадогену або оксида азоту.

Висновки

1. Встановлена більш висока антибактеріальна активність нових аналогів сульфамідів в порівнянні зі стрептоцидом.
2. Похідні N-(1-Н-бензомідазол-2-іл)-фенілсульфаміду, які містять у четвертому положенні бром або нітрогрупу, більш ефективно пригнічують ріст *S. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa*.

Література

1. Лопатин А. С., Станковская И. М. Побочные реакции при терапии комбинированными препаратами типа сульфаметоксазол-триметоприм // Экспериментальная и клиническая химиотерапия вирусных и бактериальных инфекций, сб. научн. трудов ВНИХФИС. — М.: Медицина, 1987. — С. 118-22.
2. Падейская Е. Н., Полунина Л. М. Новые сульфаниламидные препараты длительного действия для лечения инфекционных заболеваний. — М.: Медицина, 1974. — 145 с.
3. Падейская Е. Н. Комбинированные антибактериальные препараты на основе производных сульфаниламида и диаминопиримидина // Новые лекарственные препараты, сб. трудов ВНИХФИ. — М.: Медицина, 1991. — С. 94-104.
4. Anthony Y. H., Peter G., Wislock I. Mechanism of metabolic activation of ronidazole and 5-nitroimidazole // Biochem. Soc. Transaction. — 1984. — V. 12. — P. 7-9.
5. Шлегель Г. Общая микробиология. — М.: Мир, 1987. — 566 с.
6. Биргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. — М.: Медицина, 1972. — С. 175-177.

Б. Н. Галкин, Я. В. Ляликов, Л. М. Вострова, М. В. Гренадерова,
Л. Г. Кладько

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
ул. Дворянская, 2, 65026, Одесса, Украина

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ СУЛЬФАМИДОВ

Резюме

Исследована антимикробная активность ряда новых синтетических сульфамидов по отношению к клеткам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Показана более высокая антибактериальная активность новых аналогов сульфамидов по сравнению со стрептоцидом. Производные, содержащие в четвертом положении нуклеофильные заместители, более интенсивно угнетают рост тест-штаммов.

Ключевые слова: сульфамиды, антимикробная активность.

**B. N. Galkin, Ya. V. Lyalikov, L. M. Vostrova, M. V. Grenaderova,
L. G. Kladko**

Odessa National Mechnikov University
Dvoryanskaja St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

CHARACTERISTIC OF ANTIMICROBIAL ACTION OF NEW SULFAMIDES

Summary

Antimicrobial activity of some new synthetic sulfamides in relation to cells *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* is investigated. It is shown, the higher antibacterial activity of new analogues sulfamides in comparison with streptocide. The derivatives containing in the fourth position nucleophilic assistants, oppress growth the test-strains more intensively.

Key words: sulfamides, antimicrobial activity.