

УДК 615.281:547.831.7

Я. В. Ляліков¹, асп., **Б. М. Галкін**², д-р біол. наук, проф., **Л. М. Вострова**², канд. хім. наук, пров. наук. співроб., **М. В. Гренадьорова**², наук. співроб., **Л. Г. Кладько**², наук. співроб., **І. О. Малярчик**¹, студ., **М. Б. Галкін**¹, студ.

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,

¹ кафедра мікробіології і вірусології,

² проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських засобів,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМІКРОБНОГО ВПЛИВУ НОВИХ СУЛЬФАМІДІВ НА ШТАМИ *ESCHERICHIA COLI* ТА *SALMONELLA ENTERITIDIS*

Досліджено антимікробну активність низки нових синтетичних сульфамідів по відношенню до клітин *Escherichia coli* та *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko*. 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. Найбільш активною є сполука, яка має нітрогрупу у четвертому положенні.

Ключові слова: сульфаміди, антимікробна активність.

У останні роки швидке поширення антибіотикорезистентних штамів патогенних мікроорганізмів, викликане безконтрольним застосуванням антибіотиків, робить особливо актуальною проблему пошуку принципово нових протимікробних агентів [1]. Перспективною групою сполук вважають синтетичні похідні сульфаміду, що вже протягом тривалого часу застосовуються як комбіновані антибактеріальні засоби для лікування різних захворювань. [2]. Дослідження ряду авторів [3, 4] показали наявність у даної групи сполук інгібуючої активності по відношенню до мікроорганізмів. Однак, мікроорганізми можуть мати різну чутливість до дії сульфамідів. У зв'язку з цим метою даної роботи було порівняльне вивчення впливу нових синтетичних аналогів сульфамідів на два штами бактерій.

Матеріали і методи

Об'єктами дослідження слугували клітини *Escherichia coli* та *Salmonella enteritidis* var. *Isatchenko*. В експериментах використовували добові культури мікроорганізмів, яких вирощували на скошенному м'ясо-пептонному агарі (МПА) в пробірках.

Антимікробну активність сульфамідів визначали модифікованим мікрометодом серійних розведень [6]. При цьому використовували

середовище Гісса з глюкозою без індикатора в кількості 1 мл на пробірку. Посівний матеріал вносили в об'ємі по 50 мкл.

Суспензію мікроорганізмів отримували шляхом змиву добової культури з поверхні скошеного МПА. Густину 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 синтетичних аналогів сульфамідів-амінобензімідазолсульфонамід (1), амінобензімідазол-4-бромсульфонамід (2) та амінобензімідазол-4-нітро-сульфонамід (3).

Концентрації сульфамідів у пробах становили 10, 20 та 40 мкМ.

Антимікробну активність досліджуваних сполук оцінювали за наявністю інгібування росту бактерій у рідкому середовищі. Інтенсивність росту визначали спектрофотометрично на СФ "Spekol-10" після 24 годин інкубації при 37°C. Контролем слугували рідкі культури мікроорганізмів, які не піддавали впливу сульфамідів, та культури мікроорганізмів, на які впливали стандартним сульфаніламідом (стрептоцидом). Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента [7].

Результати та їх обговорення

При вивченні дії нових синтетичних сульфамідів використовували два штами мікроорганізмів — *Escherichia coli* ОГУ 206 та *Salmonella enteritidis* 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: брому та нітрогрупи відповідно.

Отримані результати (рис 1-2) свідчать про те, що усі досліджувані сполуки достовірно інгібують ріст обох тест-мікроорганізмів. Дані, представлені на рис. 1, свідчать про найбільшу активність речовини 3 по відношенню *Salmonella enteritidis* у концентраціях 20-40 мкМ; ріст сальмонели при цьому пригнічується майже вдвічі.

Однак активною також була речовина 1 у концентрації 10 мкМ, вона на 40% гальмувала ріст культури. Підвищення концентрації досліджуваних речовин досить суттєво впливало на ріст *Salmonella enteritidis*. Збільшення концентрації цих сполук в поживному середовищі призводило до інгібування росту *Salmonella enteritidis*.

Ріст *E. coli* в значній мірі інгібували речовини 2 та 3 (рис. 2). Підвищення концентрації цих речовин у поживному середовищі не дуже істотно впливало на ступінь інгібування.

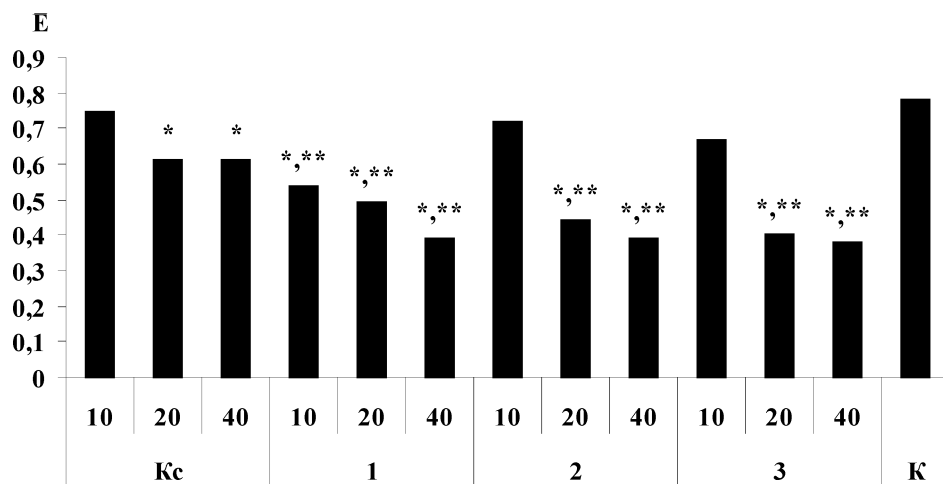


Рис. 1. Інтенсивність росту (E_{540}) культури *Salmonella enteritidis* в присутності різних концентрацій стрептоциду (Kc) і нових сульфамідів (1-3)

Примітка (тут і далі): Kc — контроль з використанням стрептоциду; 1, 2, 3 — сполука; 10, 20, 40 — концентрація сполуки у поживному середовищі, мкМ; K — контроль; * — відмінності вірогідні порівняно з контролем, $P \leq 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно з контролем з використанням стрептоциду, $P \leq 0,05$.

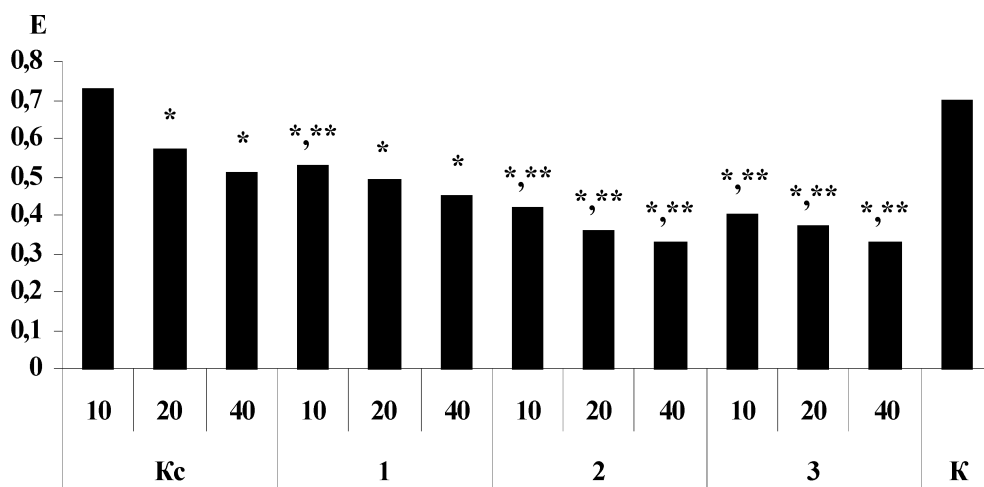


Рис. 2. Інтенсивність росту (E_{540}) культури *Escherichia coli* в присутності різних концентрацій стрептоциду (Kc) і нових сульфамідів (1, 2, 3)

Таким чином, отримані дані свідчать про найбільшу активність речовин 1 та 3 для *Salmonella enteritidis*. Пригнічення росту *E. coli* відбувалося більш помітно під впливом речовин 2 та 3.

Залежність росту клітин від концентрації досліджуваних сполук була різною для різних мікроорганізмів. Так, збільшення концент-

рації сполуки в поживному середовищі в значній мірі інгібувало ріст *Salmonella enteritidis*. Менш чутливою до впливу концентрацій виявилася *E. coli*. Використання у дослідах в якості контролю стрептоциду як відомого і досить поширеного сульфаміду показало його низьку рістингібуючу активність щодо означених культур мікроорганізмів.

Отже, можна зазначити, що клітини *Salmonella enteritidis* та *E. coli* є чутливими до дії синтетичних сульфамідів. Таким чином, отримані дані свідчать про необхідність подальших детальних досліджень вищезначених сполук: як найбільш активних — амінобензімідазолсульфонаміду та амінобензімідазол-4-нітро-сульфонаміду, так і менш активної сполуки амінобензімідазол-4-бром-сульфонаміду.

Висновки

1. Нові досліджені аналоги сульфамідів виявляють більш високу антибактеріальну активність у порівнянні зі стрептоцидом.

2. Похідне амінобензімідазолсульфонаміду та сполука, яка містить у четвертому положенні нітрогрупу, більш ефективно пригнічують ріст *Salmonella enteritidis*.

3. Похідні амінобензімідазолсульфонаміду, які містять у четвертому положенні бром або нітрогрупу, більш ефективно пригнічують ріст *E. coli*.

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. 118–122.
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. — Vol. 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.
7. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — Минск: Вышэйя школа, 1973. — 320 с.
8. Zhou S., Chhan E., Duan W. Drug bioactivation, covalent binding to target proteins and toxicity relevance // Drug Metab Rev. — 2005. — Vol. 37 (1) — P. 41–213.
9. Cieplik J., Phuta J., Gubrynowicz O. Synthesis and antibacterial properties of 4-sulfonamidopyrimidine derivatives // Acta Pol Pharm. — 2003 Jan-Feb. — Vol. 60(1) — P. 75–79.

**Я. В. Ляликов, Б. Н. Галкин, Л. М. Вострова, М. В. Гренадёрва,
Л. Г. Кладько, И. О. Мальярчик, Н. Б. Галкин**
Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова,
кафедра микробиологии и вирусологии,
проблемная научно-исследовательская
лаборатория синтеза лекарственных препаратов,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМИКРОБНОГО
ВЛИЯНИЯ НОВЫХ СУЛЬФАМИДОВ НА ШТАМЫ *ESCHERICHIA
COLI* И *SALMONELLA ENTERITIDIS***

Резюме

Исследована антимикробная активность ряда новых синтетических сульфамидов по отношению к клеткам *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis*. Показано, что различные штаммы бактерий имеют различную чувствительность к изученным соединениям. Наиболее активным оказалось соединение, которое в своей структуре имеет нитрогруппу.

Ключевые слова: сульфамиды, антимикробная активность.

**Ya. V. Lyalikov, B. N. Galkin, L. M. Vostrova, M. V. Grenaderova,
L. G. Kladko, I. O. Malyarchik, N. B. Galkin**
Odessa National Mechnikov University,
Department of Microbiology and Virology,
Scientific-research laboratory of synthesis drugs
Dvoryanskaja St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

**THE COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF NEW SULFAMIDE
ANTIMICROBIAL ACTIVITY WITH RESPECT TO *ESCHERICHIA
COLI* AND *SALMONELLA ENTERITIDIS* STRAIUS**

Summary

The Antimicrobial activity of some new synthetic sulfamides in relation to cells *Escherichia coli* and *Salmonella enteritidis* has been investigated. It is shown, that various strains of bacteria have various sensitivity to the investigated bonds. The most active appeared to be the bond obtained nitrogroup in its frame.

Keywords: sulfamides, antimicrobial activity.