

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Н. Н. АЛИЕВ, Ф. А. ГЕЙДАРОВА, 2012

УДК 615.281.036.8

Н. Н. Алиев, Ф. А. Гейдарова

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ АЗОСОЕДИНЕНИЙ ПИРИДОКСИНА И ИХ ЦИНК-КОМПЛЕКСОВ

Национальный НИИ медицинской профилактики им. В. Ахундова МЗ Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан, AZ1065, Baku, J. Jabbarli, str. 35

Впервые изучены по общепринятым методикам общая токсичность и антимикробная активность некоторых новых веществ – азопроизводных пиридоксина (меркурионов), прошедших международную регистрацию (CAS, США) и их цинк-комплексов. В качестве тест-культур использованы St. aureus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa и Candida albicans. Установлено, что исследуемые вещества обладают низкой токсичностью (LD_{50} не удалось установить; максимальная доза, введенная подопытным животным, 0,01 г \approx 20 г) и некоторые из них проявляют высокую антимикробную активность. В отличие от свободных меркурионов их цинк-комплексы проявляют активность против штаммов некоторых микроорганизмов (St. aureus, Candida albicans), а также аналогичную антимикробную активность в более низких (в 2–4 раза) концентрациях.

Ключевые слова: антимикробная активность, общая токсичность, азосоединения пиридоксина (меркурионы), цинк-комплексы

N. N. Aliyev, F. A. Heydarova

THE STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME NEW AZO DERIVATIVES OF PYRIDOXINE AND THEIR ZINC COMPLEXES

National Research Institute of Medical Prevention named after Akhundov, 35, J. Jabbarli St.; Baku, Z1065, Azerbaijan.

For the first time with the use of conventional techniques the overall toxicity and the antimicrobial activity of some new substances - pyridoxine azo derivatives (mercurions), obtained an international registration (CAS, USA) and their zinc-complexes have been studied. St. aureus, E.coli, Pseudomonas aeruginosa, and Candida albicans were used as a test cultures. The investigated compounds were established to have low toxicity (LD_{50} failed to detect, with a maximum dose of introduced animals as 0.01 g \approx 20 g), and some of them were shown to have pronounced antimicrobial activity. In contrast to free mercurions their zinc complexes show activity against strains of some microorganisms (St. aureus, Candida albicans), as well as similar antimicrobial activity in the lower (2-4 fold) concentrations.

Key words: antimicrobial activity, general toxicity, azo derivatives of pyridoxine (mercurions), zinc complexes

Несмотря на многочисленность веществ, проявляющих антимикробную активность, используемых в химиотерапии различных инфекций, исследования в области поиска новых средств продолжают интенсивно проводиться. Это в первую очередь связано с быстрым возникновением резистентных штаммов патогенных микроорганизмов при повторных применениях существующих лекарственных средств [6].

Большинство используемых в химиотерапии средств по своему происхождению являются биосинтетическими, полусинтетическими и синтетическими. Необходимо отметить, что история развития химиотерапии, особенно “эры сульфаниламидных препаратов”, тесно связана с синтезом азосоединения, которое в свое время производилось в Германии под названием “Пронтозил” в качестве красителя кожных изделий.

Исторические работы немецкого патолога и бактериолога Герхарда Домагга, лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине 1939 г. “за открытие антибактериального эффекта пронтозила” способствовали бурному развитию химиотерапии и ее успешному применению в лечении инфекционных болезней в 40-е годы прошлого века. В последующие годы были открыты и внедрены в медицинскую практику антибиотики, которые обладали большей эффективностью как химиотерапевтические средства. Однако, начиная с 70–80-х годов, наблюдается создание препаратов на основе азосоединений, полученных путем целенаправленного синтеза и изучения взаимосвязи структуры–активности–эффективности. При этом удалось создать препараты, обладающие меньшей токсичностью, проявляющие не только антибактериальную, но и избирательную противовоспалительную активность, например салазосульфаниламиды (сульфасалазин, салазопиридазин, салазодиметоксин), балсалазид (колазид), олсалазин (дипентум), которые успешно применяются для лечения кишечных инфекций. Они являются ис-

Для корреспонденции: Алиев Намик Нариман оглы, дир. НИИ Национальной медицинской профилактики им. В. Ахундова, акад. РМЕЛ, член-корр. НАН Азербайджана, засл. деятель науки

Антимикробная активность азосоединений пиридоксина (меркурионов) и их цинк-комплексов

Меркурион	Время экспозиции, мин	Штамм микроорганизмов и концентрация веществ, мг/мл								
		St. aureus			E. coli			Candida albicans		
		5,0	2,5		5,0	2,5		5,0	2,5	
II	10	-	-		-	-		-	-	
	20	-	+		-	-		-	-	
	40	-	+		-	-		-	-	
	60	-	+		-	-		-	-	
III	10	-	-		-	+		+	+	
	20	-	-		-	+		+	+	
	40	-	-		-	+		+	+	
	60	-	-		-	+		+	+	
V		10,0	5,0		10,0	5,0		10,0	5,0	
	10	-	+		-	+		-	+	
	20	-	+		-	+		-	+	
	40	-	+		-	+		-	+	
	60	-	+		-	+		-	+	
VII		10,0	5,0	2,5	10,0	5,0	2,5	10,0	5,0	2,5
	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	60	+	+	+	+	+	+	+	+	+
VIII		10,0	5,0	2,5	10,0	5,0	2,5	10,0	5,0	2,5
	10	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	20	-	+	+	+	+	+	-	-	-
	40	-	-	+	+	+	+	-	-	-
	60	-	-	+	+	+	+	-	-	-
IX		10,0	5,0		10,0	5,0		10,0	5,0	
	10	+	-		-	+		-	-	
	20	+	-		-	+		-	-	
	40	+	-		-	+		-	+	
	60	+	-		-	+		-	+	
X		10,0	5,0	2,5	10,0	5,0	2,5	10,0	5,0	2,5
	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	40	-	+	+	+	+	+	-	-	+
	60	-	+	+	+	+	+	-	-	+
XI	10	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	40	-	+	+	-	+	+	+	+	+
	60	-	+	+	-	+	+	+	+	+
VII Zn-комплекс		5,0	2,5	1,25	5,0	2,5	1,25	5,0	2,5	1,25
	10	+	+	+	-	-	-	+	+	+
	20	+	+	+	-	-	-	+	+	+
	40	+	+	+	-	-	-	+	+	+
	60	+	+	+	-	-	-	+	+	+
VIII Zn-комплекс		3,5	1,75	0,875	3,5	1,75	0,875	3,5	1,75	0,875
	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	-	+	+	+	+	+	-	+	+
	40	-	-	+	+	+	+	-	+	+
	60	-	-	+	+	+	+	-	+	+
X Zn-комплекс		5,0	2,5	1,25	5,0	2,5	1,25	5,0	2,5	1,25
	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	-	-	+
	40	-	+	+	+	+	+	-	-	+
	60	-	+	+	+	+	+	-	-	+
XI Zn-комплекс		3,5	1,75	0,875	3,5	1,75	0,875	3,5	1,75	0,875
	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	-	+	+	-	+	+	+	+	+
	40	-	+	+	-	+	+	-	+	+
	60	-	+	+	-	+	+	-	+	+

Примечание. + указывает на наличие роста, - на отсутствие роста.

точником постепенного выделения в соединительной ткани 5-аминосалициловой кислоты (5-ASA), проявляющей противовоспалительную и антиоксидантную активность. Поэтому они стали применяться при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, воспалительных процессах пищеварительного тракта.

Сравнительно новым и отличающимся химической природой, а также активностью является *феназопиридин*. Этот препарат является селективным уроанальгетиком и проявляет избирательно противовоспалительную активность при заболеваниях мочевого пузыря и мочевыводящих путей.

На кафедре фармацевтической химии Азербайджанского медицинского университета в течение ряда лет изучаются азопроизводные витаминов группы В, особенно *пиридоксина*, в целях использования их для контроля качества лекарственных препаратов [1, 4].

Характерным и избирательным для азосоединений пиридоксина является образование стабильных, окрашенных комплексных соединений с ионами ртути(II), цинка при pH 6,0–7,0 в водной и водно-спиртовой среде. Для ионов ртути(II) это свойство является в водной среде более характерным, поэтому они названы *меркурионами* [1].

Некоторые синтезированные *меркурионы* прошли международную регистрацию (CAS, США) как новые вещества.

Наши предварительные исследования показали, что некоторые из этих веществ проявляют высокую антимикробную активность и перспективны для выяснения их значения в медицинской практике.

Целью настоящего сообщения является представление результатов изучения токсичности и антимикробной активности азосоединений пиридоксина (меркурионов) и некоторых их цинк-комплексов.

Общая токсичность и противомикробная активность изучались по общепринятым методам [7, 8]. Для определения общей токсичности испытания проводили на белых мышах чистой линии массой 18–20 г, а антимикробную активность определяли с использованием тест-культур *St. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. В качестве испытуемых веществ изучались 17 азосоединений пиридоксина – меркурионы I–XVII. Характеристика и химическая природа этих соединений представлены в работах [4, 8].

Исходными растворами служили 0,5% и 1% растворы или суспензии в воде для инъекций, а для цинк-комплексов – водный этанол (1:1).

Проведенные исследования показали, что некоторые из азосоединений проявляют высокую антимикробную активность (за исключением *Ps. aeruginosa*), а их цинк-комплексы – даже при малых концентрациях. Они обладают очень низкой токсичностью (LD_{50} не удалось установить; максимальная доза 0,01 г \approx 20 г) [2, 3].

Контрольные определения с соответствующими микроконцентрациями цинк-ионов (водно-этаноль-

ные растворы) показали, что антимикробная активность обуславливается именно цинк-комплексами.

Наши исследования показали, что растворы цинк-комплексов даже при длительном хранении (несколько месяцев) и выпавшие при этом в виде осадков комплексы не теряют характерной для них антимикробной активности.

Результаты изучения наиболее активных представителей меркурионов и их цинк-комплексов представлены в таблице.

Данные, приведенные в таблице, показывают, что наблюдается определенная схожесть и в то же время значительная разница между антимикробной активностью свободных азосоединений пиридоксина (меркурионов) и их цинк-комплексов. Для примера можно отметить активность меркуриона VII и его цинк-комплекса против *St. aureus*, меркурионов VII, VIII и их цинк-комплексов против *E. coli* и др. При этом некоторые цинк-комплексы проявляют антимикробную активность в более низких концентрациях. В частности, активность меркурионов I, X, XI и их цинк-комплексов против *Candida albicans* и *St. aureus* наблюдается в меньших (в 2–4 раза) концентрациях.

Заключение

Впервые изучена общая токсичность и антимикробная активность некоторых новых веществ – азопроизводных пиридоксина (меркурионов), прошедших международную регистрацию (CAS, США) и их цинк-комплексов. Установлено, что исследуемые вещества обладают низкой токсичностью (LD_{50} не удалось установить; максимальная доза введенная подопытным животным 0,01 г \approx 20 г) и некоторые из них проявляют высокую антимикробную активность. В отличие от свободных меркурионов их цинк-комплексы проявляют активность против штаммов некоторых микроорганизмов (*St. aureus*, *Candida albicans*), а также аналогичную антимикробную активность в более низких (в 2–4 раза) концентрациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев А. М., Алиев Ф. И. // Азерб. фармац. журн. – 2005. – № 1. – С. 17–22.
2. Алиев А. М., Алиев Ф. И., Асадова А. И. и др. // Азерб. фармац. и фармакотер. журн. – 2007. – № 1. – С. 18–21.
3. Алиев Н. Н., Гейдарова Ф. А., Асадова А. И. // Азерб. фармац. и фармакотер. журн. – 2008. – № 2. – С. 41–42.
4. Алиев А. М., Мамедов Ф. И. // Азерб. фармац. и фармакотер. журн. – 2010. – № 2. – С. 5–12.
5. Гейдарова Ф. А. // Азерб. фармац. и фармакотер. журн. – 2009. – № 1. – С. 37–38; № 2. – С. 62–64.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М., 2008.
7. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 18–29.
8. Методические указания по изучению противомикробной активности фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 264–273.

Сведения об авторах:

Гейдарова Фарида Афиз кызы, ст. науч. сотр. лаб. гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций НИИ Национальной медицинской профилактики им. В. Ахундова.