

УДК [547.7 + 547.64]: 579.2:577.352.4

## ОЦЕНКА ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Н.Ф. Пермякова\*, М.С. Карнаухова\*, О.В. Нечаева\*\*,  
Е.И. Тихомирова\*\*\*

*\*ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет»  
имени Н.Г. Чернышевского*

*\*\* ГОУ ВПО «Саратовский государственный  
медицинский университет»*

*\*\*\*ГОУ ВПО «Саратовский государственный  
технический университет»  
Саратов, Россия*

**В работе была изучена антимикробная активность гетероциклических соединений в отношении микроорганизмов с различным строением клеточной стенки. Показана перспективность использования соединения из ряда фенилпентендиона, оказывающего подавляющее антимикробное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии в очень низких концентрациях. Исследуемые соединения ряда халкона и семикарбазонов могут быть предложены для более углубленного изучения в качестве перспективных антистафилококковых препаратов.**

**Ключевые слова:** антимикробная активность, карбо- и гетероциклические соединения, фенилпентендионы, халконы, семикарбазоны

### **Введение**

В настоящее время в медицинской практике используются около тысячи химиотерапевтических препаратов и антибиотиков. Однако ко многим из них микроорганизмы приобрели устойчивость, что привело к снижению эффективности их применения (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2001). Поэтому одним из важнейших направлений прикладной микробиологии и биотехнологии является создание и использование новых соединений противомикробного действия.

Серьезной проблемой является поиск препаратов, обладающих антимикробной активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Поверхностные структуры грамположительных бактерий (капсула, клеточная стенка) не являются препятствием для проникновения антимикробных препаратов внутрь бактериальной клетки. Однако клеточная стенка грамотрицательных бактерий для большинства химических соединений является непроницаемой, что связано с особенностями ее

строения. Единственным местом проникновения служат пориновые каналы внешней мембраны, которые являются основным путем транспорта питательных веществ внутрь бактериальной клетки (Супотницкий М.В., 2000). Количество и тип порыны может изменяться с изменением условий окружающей среды, таким образом бактериальная клетка регулирует проницаемость наружной мембраны в ответ на внешний стимул. Через пориновые каналы могут проникнуть соединения с низкой молекулярной массой и определенной пространственной структурой (Руднов В.А., 2005; Яковлев В.П. Яковлев С.В., 2003).

В связи с этим целью нашей работы явились отбор и изучение наиболее перспективных гетероциклических соединений, обладающих антимикробной активностью в отношении микроорганизмов с различным строением клеточной стенки.

### **Материалы и методы**

На предварительном этапе было протестировано 55 новых карбо- и гетероциклических соединений, синтезированных

ных в НИИ органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского. Из них были отобраны 12 веществ с различной антимикробной активностью. Наиболее перспективными являлись соединения ряда фенилпентендиона, в частности, 2,4-дихлор-1,3,5-трифенил-2-пентен-1,5-дион.

Также были отобраны 2 препарата ряда семикарбазонов: диэтил-4-гидрокси-4-метил-6-семикарбазоно-2-(4-метоксифенил)-циклогексан-1,3-дикарбоксилат, диэтил-4-гидрокси-4-метил-6-семикарбазоно-2-тиенилциклогексан-1,3-дикарбоксилат, и 5 соединений, относящихся к ряду халконов: (4-(диметиламино)бензилиден)пентан-2,4-дион и этил-2-(4-гидроксибензилиден)-3-оксобутаноат и полифункционально-замещенные эфиры – 2,2'-ди-(3-(3-метокси-4-гидроксифенил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклоген-1-ил)-диэтиловый, 2,2'-ди-(3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклоген-1-ил)-диэтиловый и 2,2'-ди-(3-(3-нитрофенил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклоген-1-ил)-диэтиловый эфиры. Эти соединения обладали высокой антимикробной активностью и хорошей растворимостью.

В качестве модельных микроорганизмов для экспериментов использовали тест-штаммы *Bacillus cereus* 8035, *Escherichia coli* 113-13 и *Staphylococcus aureus* 209 P, полученные из ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Выбор штаммов был обусловлен различиями в строении клеточной стенки: *E. coli* – грамтрицательная палочка, *S. aureus* – грамположительный кокк, а *B. cereus* – грамположительная спорообразующая палочка. Из суточных культур исследуемых микроорганизмов готовили взвесь в физиологическом растворе по оптическому стандарту мутности 10 Ед (ГИСК им. Тарасевича), которую титровали до конечной концентрации 2000 микробных клеток/мл. Для определения основного количественного показателя, характеризующего микробиологическую активность антибактериальных препаратов, использовали метод серийных разведений (Негусов А.И., 2005). Определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) исследуемого соедине-

ния, которая подавляет видимый рост исследуемого микроорганизма в бульонной культуре или на плотной питательной среде. Для определения МПК всех исследуемых препаратов использовали двойные последовательные разведения концентраций веществ от максимальной (50 мкг/мл) к минимальной (0,8 мкг/мл) в жидкой питательной среде – мясо-пептонном бульоне (МПБ), в пробирки с которыми добавляли взвесь исследуемых микроорганизмов и инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 24 часов. После этого проводили предварительное определение МПК и делали высев на плотную питательную среду для определения типа действия (бактериостатического или бактерицидного) определенной концентрации препарата на исследуемый микроорганизм. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 24 часов, после чего учитывали полученные результаты. Все эксперименты проведены в трехкратных повторностях, результаты обработаны общепринятыми статистическими методами.

#### Результаты и их обсуждение

Было установлено, что препарат ряда фенилпентендиона – 2,4-дихлор-1,3,5-трифенил-2-пентен-1,5-дион обладал эффективным бактерицидным действием в отношении грамположительных бактерий – *S. aureus* 209 P и *B. cereus* 8035, причем МПК для каждого из этих микроорганизмов составила 5 мкг/мл.

В отношении *E. coli* 113-13 фенилпентендион в зависимости от концентрации обладал как бактериостатическим, так и бактерицидным действием: при инкубации бактерий с препаратом в концентрации 0,5 мкг/мл через 24 часа рост на плотной питательной среде отсутствовал, однако на вторые сутки появлялись отдельные изолированные колонии. Концентрации фенилпентендиона от 1 мкг/мл и выше оказывали выраженное бактерицидное действие.

Препараты ряда семикарбазонов обладали бактерицидным действием по отношению к *S. aureus* 209 P – представителю грамположительных кокков. МПК для данного микроорганизма составила 1,6 мкг/мл.

Выявлено, что исследуемые соединения ряда халкона не обладали антимикробной активностью в отношении палочковидных бактерий *E. coli* 113-13 и *B. cereus* 8035, но проявляли бактерицидную активность в отношении *S. aureus* 209 P – представителя грамположительных кокков. Так, МПК для 3-(4-(диметиламино)бензилиден)пентан-2,4-диона составила 1,6 мкг/мл, а для остальных соединений – 0,8 мкг/мл.

Полученные результаты позволили сделать заключение о перспективности в качестве эффективного химиотерапевтического антимикробного средства соединения 2,4-дихлор-1,3,5-трифенил-2-пентен-1,5-дион из ряда фенилпентен-диона, поскольку оно оказывает подавляющее антимикробное действие как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии в очень низких концентрациях.

Исследуемые соединения ряда семихинона и халкона могут быть предложены для более углубленного изучения в качестве перспективных антистафилококковых препаратов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нетрусов А.И., Егорова М.А., Захарчук Л.М. и др. Практикум по микробиологии: учеб. пособие для студ. высших учеб. заведений. – М.: Изд. центр «Академия», 2005. – 608 с.
2. Руднов В.А. Антибиотикотерапия госпитальных инфекций вызванных *P. aeruginosa* // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 7. – С.16-20.
3. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия, 2001. – 432 с.
4. Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. – М., 2000. – 376 с.
5. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная терапия, 2003. – 1004 с.

#### ANTIMICROBIAL AFFECT ESTIMATION OF SOME NEW CARBO- AND GETEROCYCLIC SUBSTENSCESES

N.F. Permyakova\*, M.S. Karnaukhova\*, O.V. Nechaeva\*\*, E.I. Tikhomirova\*\*\*

\*Saratov State University

\*\*Saratov State Medical University

\*\*\*Saratov State Polytechnic University

Saratov, Russia

The purpose of our work was selection and studying of the most perspective geterocyclic substances with activity against microorganisms with various structure of a cellular wall. Some halcones, semycarbazones and phenylpentendiones was investigated. The received results show perspectivity of phenilpentendion as effective chemotherapeutic substance because it have an antimicrobial activity against both gram-positive, and gram-negative bacteria in very low concentrations.

Investigated halcones and semycarbazones show an antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and can be offered for more profound studying as perspective antistaphylococcal medicines.

Keywords: antimicrobial activity, carbo- and geterocyclic substensces, phenilpentendion, halcones, semycarbazones